

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N° 7

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Anne PALEWSKA

née le 10 Octobre 1939 à LOUVECIENNES (Yvelines)

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le -- JUIN 1969

Le test de transformation lymphoblastique

(Résultats et perspectives)

Président : Monsieur le Professeur MÈNARD

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNÉE 1969

N° 7

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Anne PALEWSKA

née le 10 Octobre 1939 à LOUVECIENNES (Yvelines)

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le 11 - JUIN 1969

Le test de transformation lymphoblastique

(Résultats et perspectives)

Président : Monsieur le Professeur MÉNARD

ET DE PHRASES D'ANALYSE
FACILITE MADE DE MEDICINE

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE



F A C U L T E M I X T E
D E M E D E C I N E E T D E P H A R M A C I E d ' A N G E R S

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale :

M.M. DAVID, ROUSSEAU, SARAZIN, AMSLER.

Le Président du Conseil Transitoire

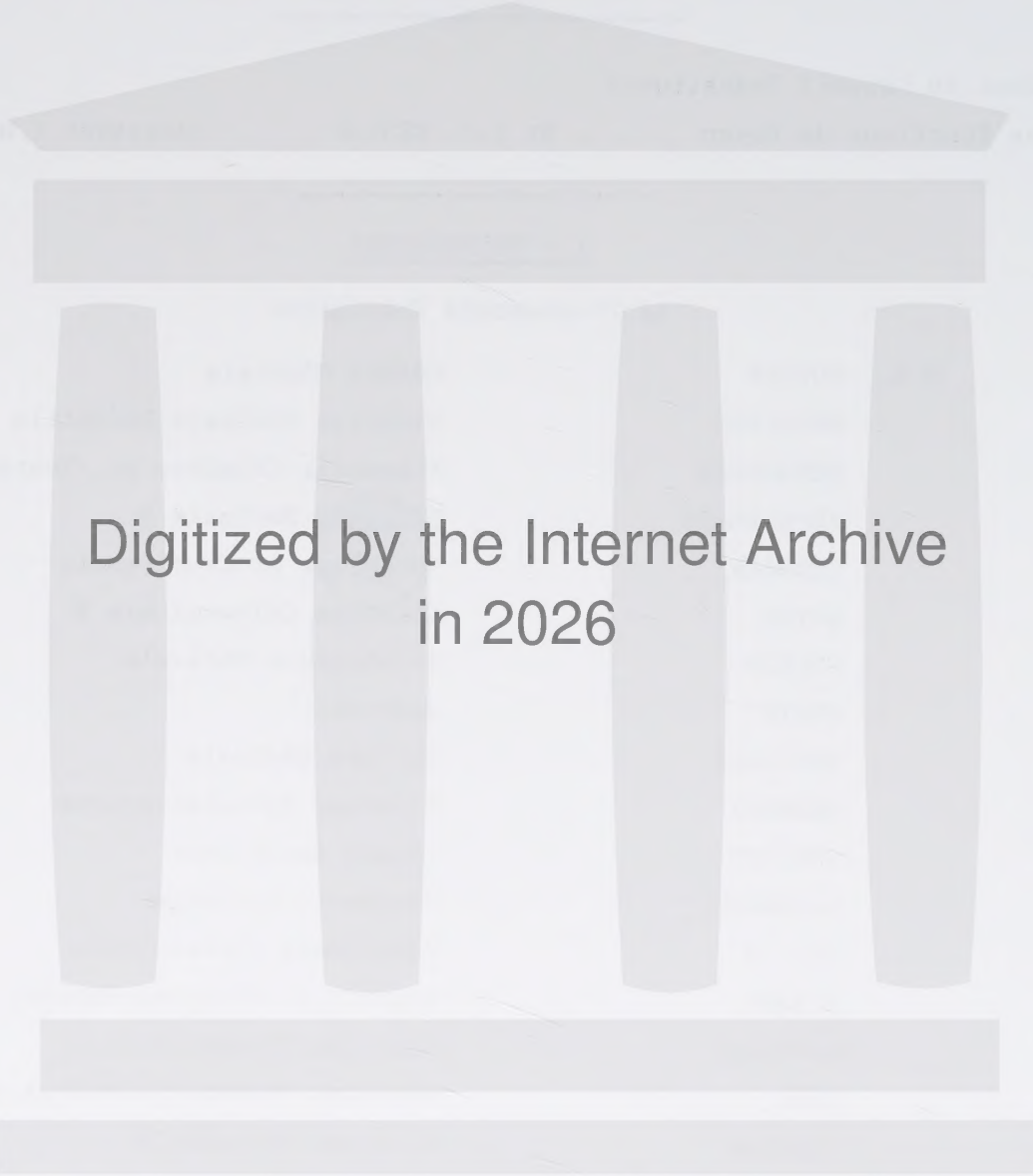
chargé des Fonctions de Doyen Mr J.C. RENIER

Assesseur : Mr H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

M.M. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545907_0005

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - A G R E G E S

M.M. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
Mlle PRELOT	Zoologie
M. TADEI	Thérapeutique

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

Leur aide et leurs encouragements
m'ont été précieux tout au long de
mes études.

Avec toute ma tendresse je leur dédie
cette thèse. Qu'ils sachent toute l'ad-
miration et l'affection que je leur
porte.

A MON FIANCÉE ,

A MES FRERES et SOEURS ,
A MES BEAUX-FRERES, BELLE-SOEUR,
A MES NEVEUX et NIECES,

Leur attachement m'est cher.

A LA MEMOIRE de mes GRANDS-PARENTS,
de mon BEAU-FRERE
le Lieutenant Dominique CHENNEVIERE,

Leur image ne me quitte pas,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS proches et lointains,

Leur présence et leurs pensées
m'ont aidé aux heures de solitude.

Leur fidélité me touche profondément.

A Monsieur le Professeur MENARD,

Chef de Service d'ALLERGOLOGIE

Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Médecine Sociale,

Médecin des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

Qui nous a fait bénéficier de sa
grande science en Immunologie et
en Allergologie.

Que sa bienveillance, sa profonde
humanité et son immense savoir trou-
vent ici l'expression de notre admi-
ration, et de notre très respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur ROUCHY,
Professeur de Clinique Obstétricale et Gynécologique.
Gynécologue accoucheur des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait l'honneur d'être
notre juge.

Nous sommes heureux d'être ac-
tuellement dans son Service et
de bénéficier de ses conseils,
de sa large expérience et de son
esprit critique.

Nous lui exprimons avec notre
profond respect nos plus vifs
remerciements.

A Monsieur le Professeur COULLAUD.

Maître de Conférences Agrégé de Physiologie

Biologiste des Hôpitaux.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de faire partie de notre jury.

Il nous a initié à la physiologie.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre gratitude et de notre respect

A Monsieur le Professeur FRESNEAU

Maître de Conférences Agrégé.

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur
d'accepter d'être notre
juge.

Nous l'assurons de notre
reconnaissance et de notre
respect.

A Monsieur Le Docteur SABBAH,

Chef de Clinique Assistant - Service d'ALLERGOLOGIE

Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse.

Qui nous a patiemment aidé et atten-
tivement guidé dans sa réalisation.

Nous avons tiré le plus grand béné-
fice de sa très grande compétence
d'allergiste et de chercheur.

Nous l'assurons de notre grande re-
connaissance et de notre amitié.

AU PERSONNEL du LABORATOIRE du

Service d'ALLERGOLOGIE,

Qui nous a aidé à la réalisation
technique de ce travail.

S O M M A I R E

=====

	<u>Pages</u>
- AVANT - PROPOS	2 à 4
- INTRODUCTION	6 à 13
- NOS RESULTATS	13 à 114

CHAPITRE I

A) HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE	15 & 16
1 - Antibiotiques	17 à 43
2 - Analgésiques	44 à 47
3 - Anesthésiques de contact.	48 & 49
4 - Hormones	50 à 63
5 - Produits iodés de contraste	64 à 68
B) HYPERSENSIBILITE ALIMENTAIRE	69 à 70bis
C) HYPERSENSIBILITE MICROBIENNE et aux PNEUMALLERGENES	71 à 74

CHAPITRE II

LES VACCINS	76 à 84
-----------------------	---------

CHAPITRE III

LES IMMUNOPRESSEURS	86 à 100
-------------------------------	----------

CHAPITRE IV

A) MALADIES avec DEPRESSION du SYSTEME IMMU- NOLOGIQUEMENT COMPETENT	
1 - Maladie de HODGKIN	102 à 105
2 - Le Lupus Erythémateux	106 & 107

CHAPITRE V : Auto-Immunité

1 - Recto-colite hémorragique	109 à 111
---	-----------

CHAPITRE VI

Sensibilisation d'organes	113
CONCLUSION et PERSPECTIVES	114 à 117
BIBLIOGRAPHIE	118 à 124

AVANT - PROPOS

A V A N T - P R O P O S

=====

La découverte du rôle du petit lymphocyte a permis ces dernières années de faire un grand pas dans l'immunopathologie.

Certaines affections d'étiologie jusqu'ici inconnues telle la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé, la leucémie lymphoïde trouvent aujourd'hui une explication. En effet, une culture de cellules gliales se trouve lysée par une culture de lymphocytes d'un sujet atteint de sclérose en plaques. Nous y reviendrons.

La meilleure connaissance de ce petit lymphocyte a également permis un meilleur diagnostic des maladies par hypersensibilité, qu'il s'agisse d'hypersensibilité humorale ou cellulaire, voire même de réaction de rejet et de maladie du greffon.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de nous pencher sur l'étude de cette cellule en culture.

Deux thèses seulement ont été jusqu'à présent consacrées à ce sujet :

- la première traite de la transformation lymphoblastique des lymphocytes. (n° 18)

L'auteur étudie les modifications morphologiques ainsi que l'action de la Phytohémagglutinine sur les cultures de lymphocytes. Une partie est consacrée à la diminution de la transformation blastique chez les personnes âgées.

- la seconde traite essentiellement du problème général de l'allergie médicamenteuse et de son diagnostic par le Test de Transformation lymphoblastique. (n° 31)

Cette troisième thèse se propose d'explorer l'immunopathologie par les cultures de lymphocytes dans les domaines suivants :

。 LES MALADIES PAR HYPERSENSIBILITE :

- 1) - Médicamenteuse et aux produits iodés de contraste.
- 2) - Mycobactériennes et aux pneumallergènes.
- 3) - Alimentaires.

。 LES VACCINS :

- dépistage d'une hypersensibilité aux antigènes accessoires d'un vaccin et contrôle de la vaccination.

。 LES IMMUNO DEPRESSEURS :

Contrôle in vitro et in vivo de la dépression du système immunologiquement compétent.

。 L'ETUDE de la REACTIVE LYMPHOCYTAIRE à la PHYTOHEMAGGLUTININE DANS :

- la maladie de Hodgkin.
- le lupus érythémateux.

。 AUTO-IMMUNITE :

Recto-colite hémorragique.

。 SENSIBILISATION d'ORGANE :

Parotidite.

Seule l'application dans l'HISTOCOMPATIBILITE n'a pas été entreprise, mais elle n'est nécessaire que dans un but pratique :

Les transplantations d'organe.

Nous savons en effet que les cultures de lymphocytes d'individus génétiquement différents, dans le même milieu, entraînent une interréaction entre ces deux populations de cellules qui se traduit par une transformation blastique des deux populations de lymphocytes.

Par contre, si les jumeaux sont monozygotes, on n'observe pas de transformation.

250 TEST de TRANSFORMATIONS LYMPHOBLASTIQUES ONT ETE REALISES et ONT FAIT l'OBJET de ce TRAVAIL.

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

=====

Nous ne pouvons aborder l'étude du Test de Transformation Lymphoblastique sans faire un rappel du petit lymphocyte :

- de sa morphologie,
- de sa durée de vie et origine,
- de son rôle dans les diverses formes de réactions immunologiques.
- enfin, de l'étude de la blastogénèse in vivo, précurseur de la blastogénèse in vitro, c'est-à-dire le Test de Transformation Lymphoblastique.

Le petit lymphocyte est l'élément central de la réaction immunologique. C'est le support cellulaire de la réaction d'hypersensibilité immédiate et retardée. C'est par lui que passe la solution de greffe et de la maladie homologue.

MORPHOLOGIE :

C'est une cellule légèrement supérieure à 7μ , que l'on pensait sans intérêt, qui se caractérise en :

- microscopie optique par :
 - une énorme masse nécléaire.
 - une petite frange basophile cytoplasmique.
 - un rapport nucléo-cytoplasmique petit.

- microscopie électronique : Par une cellule sphérique dont le noyau comprend :

- une échancrure,
 - une chromatine en motte,
 - un ou deux nucléoles,
 - une mince lame cytoplasmique dans laquelle on observe quelques mitochondries en amas et de nombreux ribosomes libres. Grâce au volume de son noyau, c'est une cellule capable d'emmagasiner une masse considérable d'informations.
- C'est donc une cellule à mémoire.

DUREE de 'vie et ORIGINE :

On a pensé que le petit lymphocyte ne vivait que quelques jours et servait à donner du suc lymphatique (trophocyte). Or, la notion de mémoire requiert la notion de continuité. C'est grâce aux marqueurs nucléaires que l'on a pu montrer que le lymphocyte vivait plusieurs mois, voire la vie d'un individu.

En réalité, il existe plusieurs populations hétérogènes de lymphocytes :

- à vie courte
 - et à vie longue.
- ceux qui ont une vie courte, vont directement des ganglions ou de la rate aux tissus.
- Leur rôle serait peut être trophique.
- Leur vie ne dépasserait pas trois à quatre jours.
- Ils pourraient être d'origine thymique (l'ensemble des lymphocytes au thymus est renouvelé à 50 % toutes les trente-six heures).
- les lymphocytes à vie longue ont une durée de vie supérieure à 100 jours on les trouve surtout dans le canal thoracique.
- Ce sont ces lymphocytes à vie longue qui sont immuno-compétents.

Ils représentent :

- 90 % des lymphocytes dans la lymphe,
- 75 % dans les ganglions
- 66 % dans le sang.

La durée de vie des lymphocytes a été étudiée par des marquages isotopiques utilisant notamment le Phosphore 32, l'adénine marquée au carbone 14, l'adénine tritiée, la thymidine tritiée.

Dans le sang et la lymphe : les lymphocytes séjournent deux à trois heures, une fois leur tournée d'exploration accomplie, ils retournent au lieu d'origine pour y mourir. Les débris sont alors phagocytés par des cellules réticulaires ou des précurseurs de lymphocytes en voie de maturation.

Comment les connaissances, les informations sont-elles acquises par le lymphocyte ? Celui-ci est retrouvé dans le thymus, les organes lymphoïdes, les muqueuses digestives, respiratoires, dans la couche malpighienne du derme, partout où l'organisme est exposé à subir l'assaut d'éléments (substances chimiques, virus, microbes) qui cherchent le parasite. C'est alors que le lymphocyte apprend à reconnaître les structures étrangères : c'est ainsi qu'il acquiert les connaissances immunologiques considérables.

Mais, après sa mort, tout " le bagage de connaissances " n'est pas perdu. Les nucléoprotéines sont récupérés par les cellules en voie de maturation qui vont reprendre la place du lymphocyte mort, mais enrichies d'un bagage d'expériences et d'informations incomparables.

ROLE du LYMPHOCYTE dans les DIVERSES FORMES de REACTIONS IMMUNOLOGIQUES

Trois exemples illustreront son rôle dans l'hypersensibilité immédiate et retardée, et la réaction d'homogreffe :

- Le premier est tiré de l'immunologie comparée :

Les cyclostomes (poissons) comprennent deux espèces :

- la myxine, dépourvue de tissu lymphoïde, est incapable de synthétiser des anticorps, donc ne peut élaborer de réaction tuberculinique, et ne rejette pas les homogreffes ;
- et la lamproie, pourvue elle, de quelques organes lymphoïdes rudimentaires, synthétise des anticorps, élabore une réaction tuberculinique et rejette les homogreffes.

- Le deuxième exemple nous est fourni par la thymectomie chez des animaux qui se comportent alors comme la myxine.

- Enfin, les sérums antilymphocytaires ,

- entraînent la lyse des lymphocytes circulants, et ceux présents dans les organes lymphoïdes
- Laissent intacts les autres cellules du sang,
- n'agissent pas sur les anticorps circulants ni sur les défenses naturelles,
- permettent l'acceptation de l'homogreffe chez l'animal.

Ils retrouvent aujourd'hui leur application dans la greffe d'organe chez l'homme ; leur efficacité est triplée par l'association d'un corticoïde à dose modérée. (Traegger) .

Structuralement, le petit lymphocyte est peu apte à synthétiser des anticorps, de plus, ne se divise pas. Or, le premier effet de la stimulation antigénique est une multiplication des cellules dans les organes lymphoïdes où l'antigène a pénétré.

On sait aujourd'hui que sous l'effet d'une stimulation antigénique le lymphocyte se transforme (c'est le phénomène de la dépression) et devient ainsi capable de se diviser : ces phénomènes constituent la *blastogénèse*.

ETUDE de la BLASTOGENESE " in vivo "

Lors de la pénétration de l'antigène le petit lymphocyte se transforme en une volumineuse cellule mononucléaire de 15 à 25 μ : à noyau volumineux, à cytoplasme très abondant (bourré de ribosomes) et hyper-basophile ; et à laquelle on a donné différents noms : cellule pyrininophile, immunoblaste (DAMESJEK). Cet immunoblaste est également obtenu par réaction à une greffe homologue ou réaction de greffe contre hôte : 24 h. à 48 h. après, on constate un afflux de ces grandes cellules hyperbasophiles. On a pu démontrer, grâce aux marqueurs nucléaires, que l'origine de ces cellules hyperbasophiles était le petit lymphocyte.

De tels faits ont incité les auteurs à réaliser cette expérience " in vitro " :

- 1959 : HYNGERFORD et Coll : effet de la phytohémagglutinine (PHA) sur les lymphocytes humains, détermine une transformation blastique de 70 à 90 %
- 1963 : PERMAIN et coll : même transformation des lymphocytes avec tuberculine chez des sujets allergiques à cet antigène.
- Années suivantes ont été obtenus des résultats similaires avec vaccins antipoliomyélitique, Toxines : tétanique, diphtérique, vaccin tétra-coq et pénicilline.
- 1964 : BACH et HIRSHORN : ont réalisé des cultures de lymphocytes.
- 1966 : Introduit en France par HALPERN, KY, LAGRUE et autre coll. (P.M. 1966, premiers travaux).

L'isolement et la culture de lymphocytes "in vitro" est une technique bien codifiée à l'heure actuelle. Elle est pratiquée régulièrement à l'Institut d'Immunobiologie du Professeur HALPERN.

Dans les conditions normales, moins de 1 % des cellules se transforment en cellules blastiques, les mitoses sont exceptionnelles. Sous l'influence de divers stimuli, on peut induire une transformation du lymphocyte en cellule identique à l'immunoblaste. Cette transformation morphologique s'accompagne de modifications métaboliques qui sont entièrement superposables à celles qui se produisent "in vivo".

Les stimuli sont représentés par des substances blastogéniques :

- non spécifiques : des protéines extraites des légumineuses (haricots rouges) et auxquelles on donne le nom de phytohémagglutinine (PHA). C'est LANDSTEINER qui, en 1936, a constaté le premier l'effet hémagglutinant de la PHA. L'addition de PHA à la culture de lymphocytes provoque deux phénomènes simultanés :

1° - agglutination intense des cellules ;

2° - transformation blastique des lymphocytes.

Au quatrième jour de la culture près de 100 % des cellules ont pris la forme de cellules blastiques en tout point identique à l'immunoblaste obtenu "in vivo". De plus, on retrouve des cellules en mitoses qui donnent naissance à deux petits lymphocytes. Le cycle "in vitro" reproduit fidèlement le cycle "in vivo".

- spécifiques :

Les antigènes bactériens, pneumallergènes, etc. ajoutés à la culture de lymphocytes provenant d'un sujet sensibilisé transforment les lymphocytes en lymphoblastes.

Cette transformation est inhibée par les corticoïdes, les antipaludéens de synthèse, les antimétabolites.

Il est indispensable, avant d'entreprendre le détail de nos résultats, de broser schématiquement

LA TECHNIQUE du TEST de TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE .

(T. T. L.)

Tout d'abord, il est nécessaire de faire un prélèvement aseptique.

Le prélèvement est assez important, puisque 60 ml de sang sont nécessaires. Il faut les prélever sur Héparinate de Calcium et non sur de l'Héparine qui, un peu acide, risquerait de lyser les cellules.

Puis, toute la technique se déroulera en chambre stérile, avec une asepsie rigoureuse, en tenue chirurgicale.

QUATRE OPERATIONS sont NECESSAIRES pour la MISE en CULTURE des PETITS LYMPHOCYTES :

- 1° - Filtration sur une colonne contenant de la laine de verre qui retient les polynucléaires.
- 2° - Sédimentation qui dure 45' et permet de séparer les hématies, du plasma qui contient les lymphocytes.
- 3° - Mise en culture des lymphocytes :

Dans le plasma on ajoute du milieu de Parker et un antibiotique : Pénicilline ou Streptomycine, à une quantité infra-antigénique, pour lutter contre une accidentelle souillure microbienne.

Ce mélange suspension de lymphocytes et milieu de Parker est réparti par fractions de 3 ml dans des tubes à hémolyse où l'on ajoute les antigènes à expertiser à des concentrations différentes ; sauf dans un tube qui sera le témoin.

Ces tubes sont alors placés à l'étuve à 37 ° C pendant quatre à six jours.

4° - Prélèvement du surnageant et étalement de la culture.

Nous comptons 1.000 cellules par lame, - ce qui réduit le pourcentage d'erreurs.

NOS RESULTATS

CHAPITRE I

MALADIES PAR HYPERSENSIBILITE

A) - HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE

La fréquence des accidents d'hypersensibilité est sans cesse croissante. Le diagnostic ne peut être basé sur des tests cutanés car ils sont dangereux (une intra-dermique peut déclencher un choc anaphylactique), et infidèles : une réaction négative n'infirmes rien le diagnostic de sensibilisation.

On s'adresse donc à différents tests biologiques :

- Test de dégranulation des basophiles du lapin (Shelley) ;
- Hémagglutination passive (Sehon) ;
- Anaphylaxie passive " in vivo" et "in vitro". (E. Ménard) .

Ces trois méthodes donnent des résultats inconstants et ne peuvent s'appliquer que dans l'hypersensibilité humorale.

Leur mécanisme immunologique est mal élucidé, sauf pour l'anaphylaxie passive où il s'agit d'un transfert d'anticorps par le sérum du malade au cobaye.

Cette méthode de réalisation très délicate a été mise au point en 1962 avec de très grandes difficultés par notre maître le Professeur MENARD.

Cette épreuve garde un intérêt certain, en particulier chez l'enfant où une petite quantité de sérum suffit.

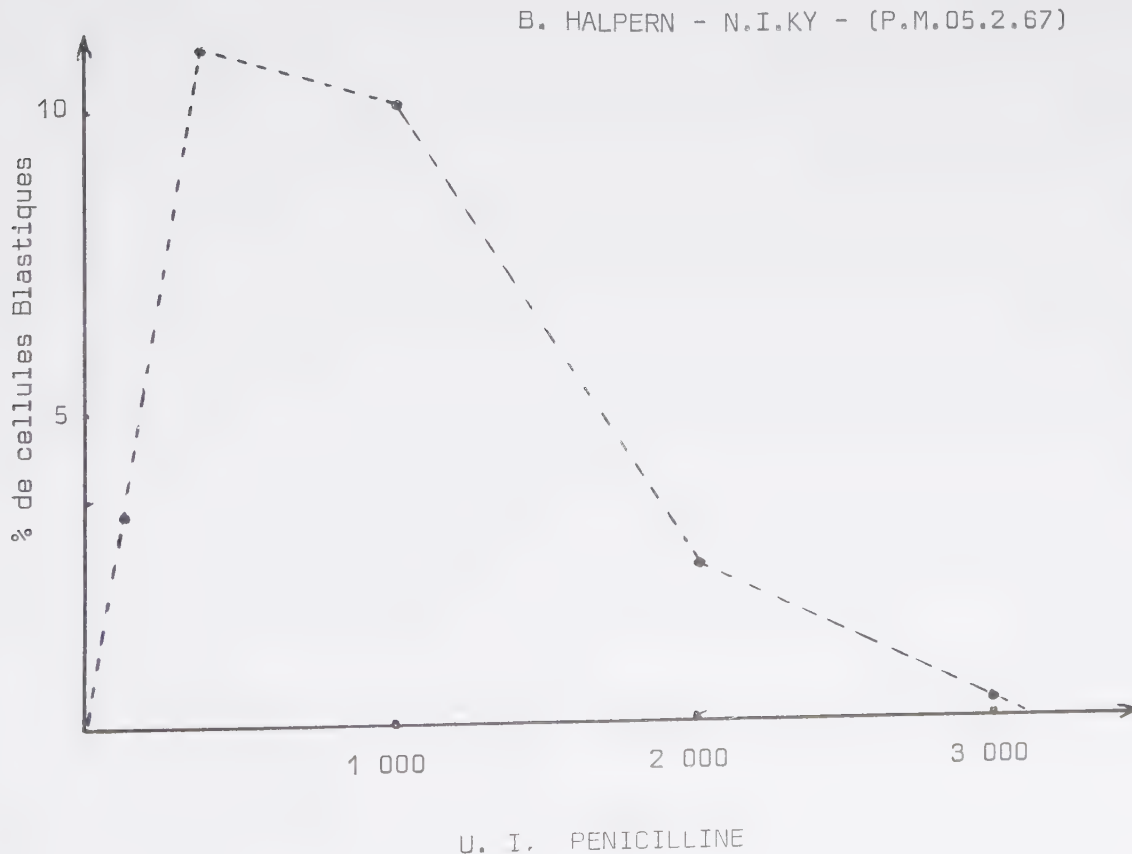
Jusqu'à présent, l'interrogation d'une sensibilisation médicamenteuse avait donc porté sur des fibres de termino-tiléon de cobaye ; des basophiles de lapins ; ou des hématies de moutons, mais jamais sur le système immunologiquement compétent, c'est-à-dire essentiellement sur le petit lymphocyte qui représente notre mémoire immunologique, et qui, nous le verrons, est seul capable de nous renseigner avec précision.

Cette méthode permet en outre l'exploration aussi bien de l'hypersensibilité humorale que cellulaire.

I - les ANTIBIOTIQUES

Un problème important commun à tous les examens immunobiologiques est celui de la recherche de la concentration optimale du médicament qui transformera le maximum de cytes en blastes, et qui ne lysera pas les lymphocytes.

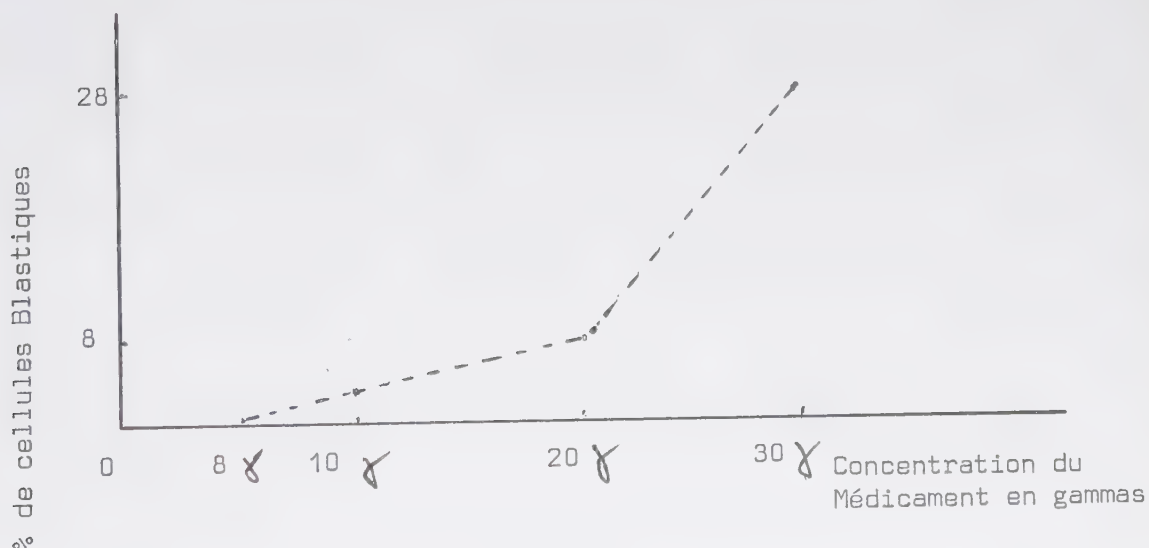
Une étude précise doit donc être établie pour chaque médicament. Elle a été faite par B. HALPERN - N.T. KY et G. LAGRUE pour plusieurs médicaments, dont la Pénicilline. (courbe 1), le maximum de la transformation blastique s'observe à 1.000 U.T./ml.



Nous avons les mêmes difficultés pour obtenir cette concentration optimale. Voici un exemple :

- il s'agit d'un malade présentant après chaque prise de MOGADON un oedème de Quincke ; les cultures de lymphocytes de ce sujet,
- en présence de 5 gamma du produit n'entraînaient pas de transformation blastique,
- A 10 gamma, nous obtenions 1,5 % de blastes, pourcentage insuffisant pour accuser le produit,
- A 20 gamma, 8 % de blastes et à 30 gamma 22 %.

Les troisième et quatrième doses ont donc été nécessaires pour confirmer la responsabilité de ce médicament.



Pour la LINCOCIRE, le maximum de transformation blastique se situait à 0,3 mg/ml.

La dose de 3 mg/l lysait les cellules.

Ce problème de la concentration médicamenteuse a été évoqué aux Journées Médico-Chirurgicales d'ANGERS - 18 et 19 Octobre 1968. Les résultats en sont consignés dans le tableau suivant :

MEDICAMENTS		CONCENTRATION pour 3 ml		MEDICAMENTS		CONCENTRATION pour 3 ml	
ANTIBIOTIQUES	BIPENICILLINE	3 000 U.		IODES	CONTRIX	2.40 mg	
	BRISTOPEN	3 mg			DIODONE	2.45 mg	
	CEPORINE	5 mg			RADIO-SELECTAN	0,25%	
	COLIMYCINE	3 000 U.		PRODUITS ANESTHESIQUES			
	STREPTOMYCINE	150 gammas			BAYCAINE	1/10 000	
	FUCIDINE	3 mg			NOVOCAINE	300 ug	
	LINCOCINE	0,6mg			XYLOCAINE	1/10 000	
	ORACILLINE	3 000 U.					
	PENICILLINE G.	-					
	PROPIOCINE	6 mg					
	I.N.H.	0,5mg					
	SYNTHECILLINE	3 000 U.					
	SOLINCOL	3 mg					
	TRECTOR	0,5 mg					
	VIOMYCINE	150gammas					
SALICYLES	ALGOCRATINE	50 gammas		HORMONES	LUTOCYCLINE	0.5 mg	
	ASPIRINE	-			OVULENE	1/1 000	
	OPTALIDON	-			PROGESTERONE	0.5 mg	
	SALGYDAL	-			THYROGLOBULINE	0.03 mg	
	VEGANINE	-			THYROXINE	0.03 mg	

LA PÉNICILLINE

Parmi de nombreux antibiotiques, c'est celui qui a été le plus fréquemment en cause.

- 53 sujets composaient deux lots :

- LE PREMIER comprenait 36 sujets ayant présenté des manifestations cliniques d'hypersensibilité à la Pénicilline, allant de poussées urticariennes jusqu'au choc anaphylactique, voire même des eczémas de contact.

Notre épreuve biologique a été pratiquée dans deux conditions, suivant le temps qui la séparait de l'accident clinique.

- Loin de l'accident,

le T.T.L. a confirmé la présence d'anticorps anti-Pénicilline chez ces malades puisque le pourcentage de transformation dans les cultures en présence d'antigène variaient entre 2,7 % et 39,2 %, alors que le pourcentage de blastes dans les cultures sans antigène restait inférieur ou égal à 1 % .

Quelques exemples sont consignés dans le tableau suivant :

1 - P - E N I C I L L I N E

Loin de l'Accident

NOM	SYNDROME CLINIQUE	Concentration de la Drogue	Culture en présence de l'Antigène (% de cellules blastiques)	Culture en l'absence de l'Antigène (% de cellules blastiques)
P...	Urticaire	1 000 U. ml	Benz-Péni 37.2	0.5
G...	Urticaire	-	Péni-G. 39.8	0.7
F.	Oedème de Quincke	-	- 5.6	0.5
C...	Eczéma de contact (suppression-guérison)	-	- 6.1	0.6
D...	Choc anaphylactique	-	- 7.3	1
B...	Oedème de Quincke	-	- 5.9	0.7
O...	Urticaire	-	- 12.4	0.8

VOICI un GRAPHIQUE SCHEMATISANT le T.T.L. chez 19 de ces 36 SENSIBILISES. 21bis



CULTURE SANS ANTIGENE CULTURE AVEC ANTIGENE

PENICILLINE

SUJETS SENSIBILISES

- Au décours de l'accident clinique,

nous avons constaté alors une transformation blastique in vitro dans les cultures sans antigène, - ce fait à d'ailleurs été noté par deux auteurs américains DORIS et EVANS, qui ont rapporté un seul cas dans "The journal of Allergy (juin 1967)".-

Mais l'adjonction in vitro de l'antigène entraîne une transformation beaucoup plus importante. Pourquoi cette transformation dans les cultures sans antigène ? Deux hypothèses peuvent être soulevées :

- l'antigène n'est pas complètement éliminé de l'organisme dans les jours et même les semaines suivant son introduction.
- les lymphocytes stimulés in vivo continuent leur transformation in vitro.

Cette deuxième hypothèse semble la plus vraisemblable, puisque nous avons pu reproduire cette transformation blastique dans les cultures sans antigène au lendemain d'un test cutané positif aux Pneumallergènes, tels les pollens de graminées.

La quantité antigénique injectée est ici négligeable, et donc vite éliminée. Elle semble en tout cas suffisante pour entraîner cette transformation blastique in vivo qui se poursuit in vitro.

Cette constatation se retrouve chez ces trois malades :

2 - P E N I C I L L I N E

Au cours ou immédiatement après l'accident				
NOM	Syndrome clinique	Concentration de la drogue	Culture en Présence de l'Antigène (% de cellules blastiques)	Culture en l'Absence de l'Antigène (% de cellules blastiques)
K..	Oedème de Quincke	1 000 U.I./ml	Péni G. 12.3	8.6
A..	Oedème de Quincke	-	- 35.3	20.2
L..	Choc anaphylactique	-	- 12.6	1.9

2 ° - P E N I C I L L I N E

La fidélité du T.T.L. peut être illustrée par plusieurs observations dont voici quelques unes :

OBSERVATION n° 1 : M.P... avait présenté à la suite d'une injection de Pénicilline une crise d'urticaire. Le T.T.L. à la Pénicilline est resté négatif : le pourcentage de transformation était pratiquement identique dans les cultures en présence ou sans antigène, et inférieur à 1 %. Nous avons reconvoqué le malade et lui avons injecté 1 million de Pénicilline (en milieu hospitalier évidemment et en ayant soin de préparer tout le matériel anti-choc car nous n'étions pas rassurés malgré tout).

Il ne s'est absolument rien passé.

En réinterrogeant le malade, nous avons appris que l'accident avait eu lieu avec l'Extencilline et non

avec la Pénicilline; or, l'Extencilline est un mélange de Pénicilline G. et de Benzathine Pénicilline.

Malgré le précipité blanc nous avons pu réaliser un T.T.L. à l'Extencilline : les cultures en présence de l'antigène ont entraîné la transformation de 32 % des lymphocytes, alors que les cultures sans antigène : moins de 1 %.

Cette fois-ci notre diagnostic de sensibilisation était établi avec précision (le malade avait des anticorps anti-Pénicilline issus du radical pénicillinate et non pénicilloyl).

Nous n'avons pas poussé l'imprudence jusqu'à reconvoquer le malade et lui injecter de l'Extencilline.

OBSERVATION n° 2 :

Malade adressée par le Professeur OURY pour phénomènes articulaires fluxionnaires, à la suite d'injections de Pénicilline.

Les cultures de lymphocytes en présence de cet antigène ont entraîné une transformation suffisante pour l'accuser.

La suppression de l'antibiotique a été suivie de la disparition du syndrome articulaire.

OBSERVATION n° 3 :

Mme D., présente un accident anaphylactique à la suite de l'absorption de Propiocrine.

Le T.T.L. était positif à ce médicament, mais, à la demande du médecin, les cultures de lymphocytes de ce même sujet ont été mises en contact avec la Pénicilline, et, à la surprise de notre confrère, le test était positif.

Nous avons alors insisté pour qu'il reprenne l'interrogatoire auprès de la malade. Celle-ci a révélé qu'après l'introduction d'un suppositoire de Pénicilline,

était apparue, dans la demi-heure qui suivait, une poussée d'urticaire.

Le T.T.L. a mis en évidence ici une sensibilisation à la Pénicilline, passée inaperçue.

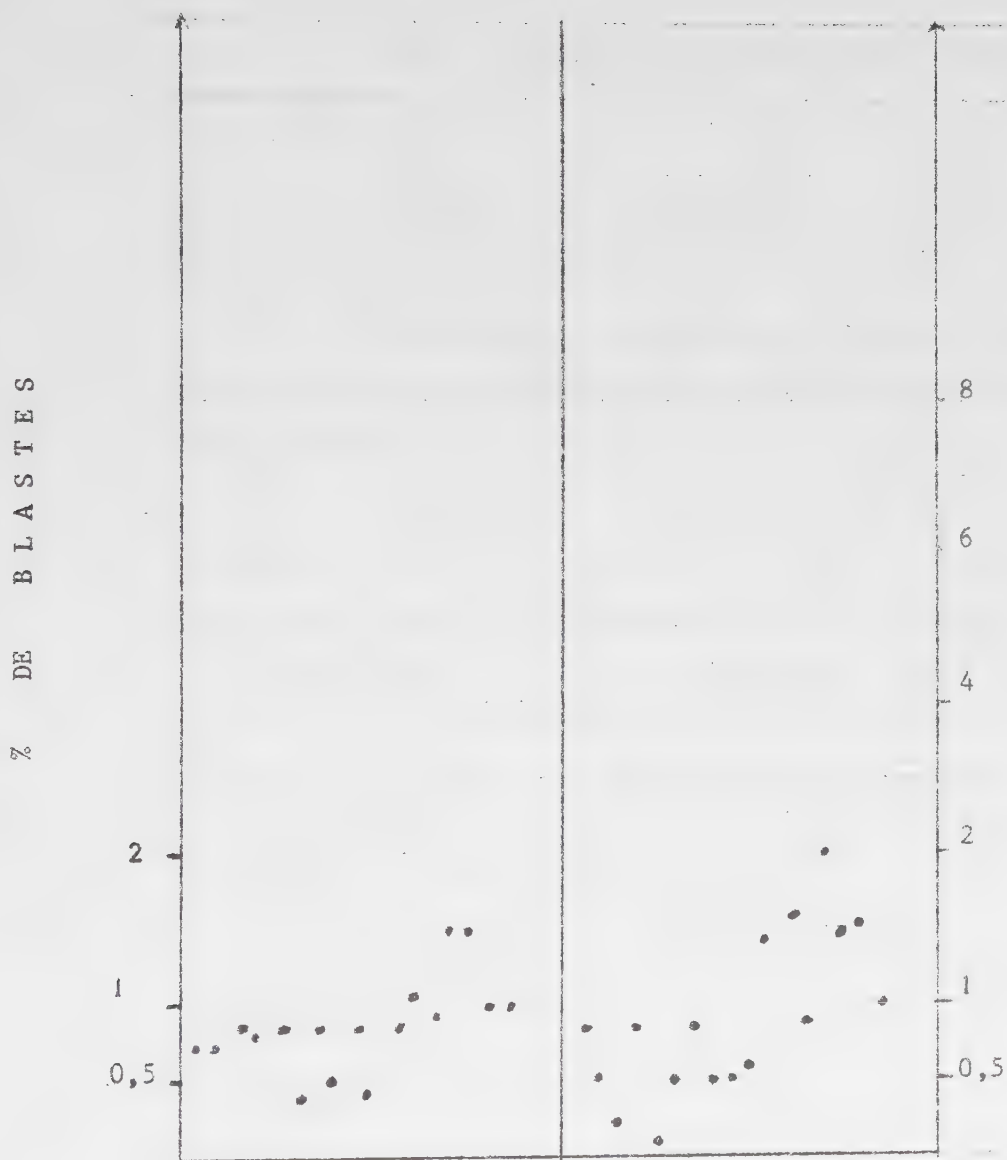
- . LE DEUXIEME LOT de 17 sujets témoins avaient reçu de la Pénicilline, sans présenter d'accident.

Le pourcentage de transformation blastique dans les cultures avec ou sans antigène restait au-dessous de 1 %. Une dépression immunologique a été éliminée chez ces témoins, puisque les cultures en présence de Phytohémagglutinine (PHA) se sont transformées dans un pourcentage allant de 20 à 70 % suivant les concentrations croissantes.

Les résultats sont rapportés dans le tableau et le graphique qui suivent :

Sujets ayant reçu de la Pénicilline sans accidents allergiques.

Nombre	Culture en Présence de l'Antigène (% des cellules blastiques)	Culture en l'absence de l'Antigène (% des cellules blastiques)
17	0.7	0.8
	0.7	0.5
	0.9	0.2
	0.8	0.8
	0.9	0.1
	0.4	0.5
	0.9	0.8
	0.5	0.5
	0.8	0.5
	0.4	0.6
	0.8	1.4
	1.1	1.6
	0.9	0.7
	1.5	2
	1.5	1.4
	1	1.6
	1	1



CULTURE AVEC ANTIGENE

CULTURE SANS ANTIGENE

PENICILLINE

SUJETS TEMOINS

Un autre problème soulevé chez les sensibilités à la Pénicilline, est celui de l'antigénicité croisée avec les céphalosporines.

Ces antibiotiques sont utilisés depuis plus de 8 ans aux U.S.A. et ont été lancés il y a à peine deux ans sur le marché français.

Comme les Pénicillines, elles sont issues du même noyau bêta-Lactamine.

Plusieurs auteurs ont émis la possibilité, sans la confirmer, d'une sensibilisation croisée entre ces deux antibiotiques.

Nous avons pu affirmer chez 20 sensibilisés à la Pénicilline que les cultures en présence de Céphalosporines ont déterminé des transformations blastiques allant de 12 à 64,3 %.

Pour éliminer une cause d'erreur, nous avons également "testé" en même temps un antibiotique qui n'est pas issu du même noyau Bêta-Lactame : la Lincomycine. Les transformations blastiques sont restées dans les 20 cas, inférieures à l'unité, sauf dans un (9,9 %) où l'on peut évoquer une sensibilisation à cet antibiotique ?

Donc, l'antigénicité croisée des Céphalosporines avec la Pénicilline ne fait plus aucun doute.

D'autres arguments chimiques et cliniques viennent étayer ces résultats :

- CHIMIQUES,

La formule commune des Pénicillines : l'acide S. amino, Pénicillanique, est constituée par l'association de deux noyaux.

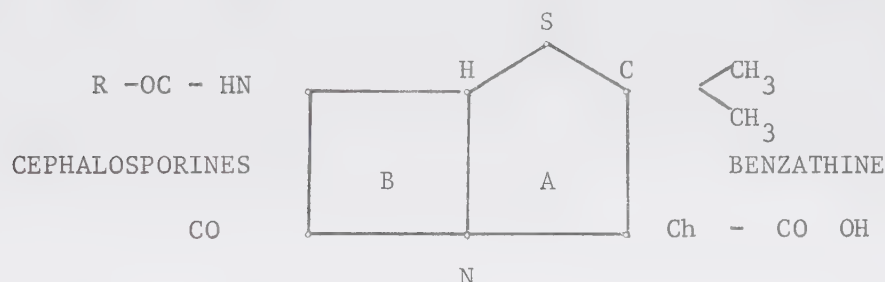
NOM	DIAGNOSTIC	POURCENTAGE DE CELLULES BLASTIQUES			
		Cultures sans antigène	Cultures+Pénicilline conc. 3 000 U.	Cultures + Céporine conc. 5 mgr.	Cultures+Lincomycine Conc. 0,3mgr
PAI...	URTICAIRE	0,4	37.2	25.6	0,7
GUI...	OEDEME de QUINCKE	0.7	39.8	30.4	0.9
FRA...	ASTHME	0.7	36.7	38.9	0.5
COU...	ASTHME	0.9	2.7	8.1	0.7
DES...	CHOC ANAPHYLACTIQUE	0.9	7	12	0.8
ADR...	OEDEME de QUINCKE	0.6	15.1	21.9	0.5
LOR...	URTICAIRE	0.8	5.8	20.5	0.9
LER...	CHOC ANAPHYLACTIQUE	0.9	12.6	64.3	0.7
BRE...	URTICAIRE	0.7	5.9	15.3	0.8
BLO...	ASTHME	0.4	4.8	9.2	0.6
COU...	ASTHME	0.7	33.2	13.2	0.5
TRA...	URTICAIRE après vaccin polio	0.5	3.6	17.5	<u>9.9</u>
CHE...	CHOC ANAPHYLACTIQUE	0.9	8.2	23.7	0.8
COU...	URTICAIRE	0.9	3.7	29.2	0.5
PLE...	URTICAIRE	0.7	4.4	17.5	0.9
RIV...	CHOC ANAPHYLACTIQUE	0.9	32.4	25.7	0.6
PRO...	CHOC ANAPHYLACTIQUE	0.5	8.2	12.3	0.7
RIO...	OEDEME de QUINCKE	0.7	16.8	35.6	0.9
BAI...	URTICAIRE	0.7	9.8	12.7	0.5
LAI...	OEDEME de QUINCKE	0.6	39.2	47.2	0.9

B - Noyau Bêta-Lactame commun à la Pénicilline et aux Céphalosporines.

A - Noyau Diméthyl-Thiasolidine carboxylique, commun avec la Benzathine-Pénicilline.

Ces deux noyaux donnent deux radicaux sensibilisants différents : Péniciloyl et Pénicillénate, qui se comportent comme des haptènes, et, copulés à des protéines, induisent la formation de deux anticorps différents.

Le petit lymphocytes en culture a été donc capable de distinguer ces deux variétés d'anticorps. Cette précision et cette spécificité du test seront repris plus loin.



Ac - S - AMINO - PENICILLANIQUE

Par Fusion

(B)

(Noyau B - Lactame)

(A)

(noyau diméthyl-thiazolidine carboxylique.)

DEGRADATION

en

(B)

(A)

Rupture en C₅ : FONCTION "CARBOXYL" qui se fixe sur NH d'un ac. aminé

P E N I C I L L O Y L

(H A P T E N E S)

Rupture en S → : ac. PENICILLINOIQUE qui se fixe sur LIAISON DISULFURE.

P E N I C I L L E N A T E

→ seuls

(P R O T E I N E)

(support)

ANTICORPS

≠

ANTICORPS

CLINIQUES

。 KABINS et Coll. ont signalé un choc anaphylactique après une injection intra-musculaire de Céphalosporine chez un sujet ayant présenté un oedème de Quincke après injection de Pénicilline.

。 Cette manifestation clinique d'antigénicité croisée a également été retrouvée chez trois de nos sujets présentant une sensibilisation connue à la Pénicilline.

Dès la première injection de Céphalosporine, sont apparus :

- une poussée urticarienne pour l'un, et
- un accident anaphylactique pour les deux autres.

Il ne s'agissait pas de sensibilisation aux Céphalosporines puisque ces malades n'en avaient jamais reçus auparavant.

Nous avons également observé un accident chez un malade traité pour une angine pendant une dizaine de jours, par Céphalosporine. Devant une récurrence, son médecin traitant lui a prescrit de la Pénicilline qui a déterminé dès la première injection un accident urticarien. Or ce sujet n'avait eu aucun contact auparavant avec la Pénicilline.

Mais, cette observation a moins de valeur, étant donnée la possibilité de sensibilisation par le lait, la viande, voire même certains vaccins viraux.

Nous conclurons notre étude sur la détection de la sensibilisation à la Pénicilline par le T.T.L., en rapportant deux observations qui témoignent de la précision de la mémoire du petit lymphocyte :

OBSERVATION n° 1 : Monsieur M. ... Gaston, 67 ans,

nous a été adressé du Service de Rhumatologie pour recherche de sensibilisation à l'Oxacilline (Bristopen). En mars 1969, il présentait un rhumatisme inflammatoire, considéré comme post-infectieux.

Ce malade était traité par de l'Oxacilline sans que les signes cliniques se soient amendés, et, à la surprise du Docteur BOASSON, l'arrêt de l'antibiothérapie s'est accompagné d'une disparition totale des arthrites.

Le T.T.L. avait été effectué dans les jours suivant cet arrêt, - d'où le pourcentage élevé de blastes dans les cultures sans antigène (5,7 %) -

Néanmoins, l'adjonction in vitro de l'Oxacilline dans les cultures a entraîné une transformation blastique

beaucoup plus importante (61,8 %). Le T.T.L. était donc positif à cet antibiotique, mais fut négatif à la Pénicilline G : 4,4 %.

	Cultures sans antigène	Cultures avec Oxacilline	Cultures avec Péni. G.
Pourcentage de blastés	5,7	61,8	4,4

OBSERVATION n° 2 : Monsieur C. ...

présente un oedème de Quincke qui a débuté 10 jours après une injection d'Extencilline.

Le malade présentait un rhumatisme infectieux, il lui est prescrit de l'Oracilline, des corticoïdes et un inhibiteur de l'Histidine décarboxylase.

Aussitôt la prise d'Oracilline et malgré les deux autres associations thérapeutiques, le malade présente un oedème de Quincke du visage.

Le T.T.L. confirme la sensibilisation à l'Oracilline et élimine celle à l'Extencilline.

	Cultures sans antigène	Cultures avec Oracilline	Cultures avec Extencilline
Pourcentage de Blastés	1,8	6,7	1,7

AUTRES ANTIBIOTIQUES

LA COLIMYCINE :

entraîne des accidents cliniques qui peuvent résulter de deux mécanismes :

- . soit d'histaminolibération directe
(Thèse G. HALPERN).
- . soit d'un processus d'hypersensibilité, c'est-à-dire immunologique, impliquant une réaction antigène - anti-corps.

Il existe donc une difficulté diagnostique qui est résolue grâce au T.T.L. :

" Deux situations " peuvent être observées :

- le malade présente une manifestation allergique -

. il n'a reçu que de la Colimycine :

- . Si le T.T.L. est positif, il s'agit d'un mécanisme d'hypersensibilité.
- . Si le T.T.L. est négatif, il s'agit d'une histaminolibération.
- . Le sujet reçoit de la Colimycine et un autre antibiotique (exemple : Pénicilline) ; le T.T.L. permet de détecter l'antigène responsable.

Ce fut le cas pour deux de nos malades. Voici l'une des observations :

. Mademoiselle D. ...

avait présenté un choc anaphylactique à la suite d'une injection de Colimycine.

Le T.T.L. était négatif à cet antibiotique.

Mais le praticien nous a apporté une nouvelle précision : l'accident s'était produit après une injection de Colimycine, associée à de la Pénicilline. - Le deuxième T.T.L. restait négatif à la Colimycine, mais positif à la Pénicilline.

NOM	Syndrome clinique	Concentration	Cultures sans antigène	Cultures avec Colimycine	Cultures sans Pénicilline	Cultures avec Colimycine & Pénicilline
Mlle D...	Choc anaphylactique	- 1er TTL. 1000 U.I./ml	8.8	8.8	-	-
		- 2ème TTL	12.1	14.3	<u>21.3</u>	
Me G...	Urticaire	-	2.2	<u>5.6</u>	0.3	4

- Le pourcentage élevé de blastes dans les cultures sans antigène chez notre première malade est expliqué par une vaccination T.A.B. en cours.

Pour retenir une positivité du T.T.L. , l'antigène doit entraîner une transformation blastique très supérieure.

Trois malades avaient reçu de la Colimycine sans présenter d'accidents. La transformation blastique était identique en présence et en l'absence d'antigène :

NOMBRE	Cultures en présence de l' antigène	Cultures en l'absence de l'antigène
3	0,4	0,5
	0,5	0,5
	1,1	1,6

LA CHLOROMYCETINE

a été l'objet de 12 T.T.L., dont 5 seulement présentaient une sensibilisation clinique.

Dans 5 cas le T.T.L. était concordant.

Les 7 autres sujets constituaient les témoins ; là également il existait une concordance entre la clinique et l'absence de transformation blastique dans les cultures avec antigène.

CHIMIOOTHERAPIE ANTIBACILLAIRE

Une étude à part est réservée aux problèmes d'algodystrophie consécutive aux antibiotiques antibacillaires.

Différentes hypothèses ont été évoquées et aucune étiologie n'a été convaincante.

21 Malades présentant un syndrome épaule - main ont été expertisés aux différents tuberculostatiques.

Le tableau qui suit est assez significatif, et laisse envisager un mécanisme d'hypersensibilité humorale dans le déclenchement de ces manifestations cliniques :

NOM	Diagnostic	Médicaments	Concentration du Médicament	Cultures en <u>Présence</u> d' Antigène	Cultures en <u>l'Absence</u> d' Antigène	Concordance Clinique
C...	Syndrome Algody- trophique	I.N.H. Viomycine <u>Tréventix</u> Ethanbutol	0.5 mg 150 gammas/g 0.5 mg	2,8 % 8.3 <u>52.2 %</u> 10 %	8.7	arrêt I.N.H. : R.A.S. aggravation du syndro- me par adjonction du Tréventix
D...	-	Viomycine Tréventix I.N.H. Ethanbutol	150 gammas/g 0.5 gm 0.5 mg 0.5 mg	6 5.2 6.4 7	5	Aucune régression, mais T.T.L. à la Streptomycine non demandé
B...	-	P.A.S. Tréventix <u>I.N.H.</u>	0.5 mg	11.6 20 <u>22.6</u>	11.7	Pas de T.T.L. à la Streptomycine
B...	-	P.A.S. Tréventix I.N.H. <u>Streptomycine</u>	0.5 mg 0.5 mg 150 gammas/g	7.1 6.6 <u>33.7</u>	6.8	Aucun renseignement clinique. Responsabilité de la Streptomycine
H...	-	Tréventix I.N.H.	0.5 mg 0.5 mg	2.2 2.9	1.7	Aucun renseignement clinique

NOM	Diagnostic	Médicaments	Concentration du Médicament	Cultures en <u>Présence</u> d' Antigène	Cultures en <u>1'Absence</u> d' Antigène	Concordance clinique
C...	Poly- névrite	<u>Streptomycine</u>	150 gammas/g	<u>11 %</u>	3.6 %	Aucun renseignement clinique
		P.A.S.		6.5 %		
		<u>I.N.H.</u>	0.5 mg	<u>21.8 %</u>		
		Tréventix	0.5 mg	4 %		
D...	Syndrome Epaule- main	Tréventix	0.5 mg	4 %	3.2 %	Aucun renseignement clinique
		<u>I.N.H.</u>	0.5 mg	<u>34.2 %</u>		
G...	Urticaire	<u>Tréventix</u>	0.5 mg	<u>11.2 %</u>	3.5	Auc. rens. Clin.
		I.N.H.	0.5 mg	2.7 %		
		<u>P.A.S.</u>		<u>20.2 %</u>		
D...	Syndrome Epaule- main	<u>P.A.S.</u>		<u>26.6 %</u>	5.8	Auc. rens. Clin.
		I.N.H.		6.6 %		
		<u>Tréventix</u>		<u>26.9 %</u>		
L.	Syndrome Epa.main	I.N.H.		3.9 %	4.2	Auc. rens. clin.
L...	-	I.N.H.		9.4 %	9.3	Auc. rens. clin.
		<u>Tréventix</u>		<u>22.8 %</u>		
A...	-	I.N.H.		5.4	5.6	Auc. rens. clin.
		<u>Tréventix ?</u>		<u>11</u>		

NOM	Diagnostic	Médicaments	Concentration du médicament	Cultures en Présence d' Antigène	Cultures en l'Absence d' Antigène	Concordance clinique
GU..	Syndrome épa.main	I.N.H. Tréventix		2.3 % 4.2	4.5	Aucun renseignement clinique
L...	-	I.N.H. <u>Streptomycine</u> <u>P.A.S.</u>		4.3 % <u>15</u> <u>11.4</u>	3.9	Arrêt de l'I.N.H. avant les résultats Aucune amélioration
CH..	-	I.N.H. ? <u>Streptomycine</u>		15.6 <u>23.7</u>	6.8	Aucun renseignement clinique
B...	-	<u>Cyclosérine</u> Tréventix I.N.H.		78.6 7.3 4.7	4.4	Auc. rens. clin.
G...		<u>Streptomycine</u> I.N.H. <u>P.A.S.</u>		<u>9.5</u> 1.8 <u>8.8</u>	2	Auc. rens. clin.
GU..		I.N.H. Streptomycine P.A.S. Tréventix <u>Vit. B.1</u>		15.8 17.7 17.2 <u>38.7</u> <u>30.5</u>	18	Auc. rens. clin.
C...		<u>P.A.S.</u> I.N.H. Streptomycine		<u>12.5</u> <u>13.2</u> 9.3	8.8	Auc. rens. clin.
C...		<u>Cyclosérine</u> Gardénal <u>I.N.H.</u>	100 gammas/g	<u>83.8</u> 18.3 <u>52.3</u>	21.2	Auc. rens. clin.
C...		<u>Streptomycine</u> P.A.S. I.N.H.		<u>48.7</u> 14.7 15.8	18.5	Auc. rens. clin.

Tous les témoins de ces malades sont élevés, car ils reçoivent leur antigène entraînant une transformation blastique "in vivo" se poursuivant "in vitro".

Plusieurs arguments sont en faveur d'un *mécanisme d'hypersensibilité humorale* :

- 1° - La suppression de la médication en cause, détectée par le T.T.L. entraîne la guérison en trois semaines.
- 2° - Cette guérison spontanée en trois mois malgré la poursuite du médicament responsable ne peut en aucun cas éliminer cette étiologie, puisqu'il se produit une accoutumance avec formation probable d'anticorps bloquants par l'absorption quotidienne du produit.
- 3° - Que la guérison soit spontanée ou consécutive à l'arrêt de l'antigène médicamenteux, on ne retrouve aucune séquelle chez ces malades.

Ces arguments sont illustrés par plusieurs observations dont les trois suivantes :

OBSERVATION n° 1 : Madame C. ...

présente un syndrome algodystrophique.

Se basant sur l'impression clinique de la fréquente responsabilité de l'I.N.H., celui-ci est arrêté sans qu'une amélioration clinique ne s'en suive. L'adjonction de TREVENTIX entraîne au contraire une aggravation.

Pratiqué après, le T.T.L. est négatif à l'I.N.H. et positif au TREVENTIX.

Médicaments	Nombre	Pourcentage de Blastés	
		Cultures en Présence de l' Antigène	Cultures en l'Absence de l' Antigène
STREPTOMYCINE	5	1.2	0.7
		0.9	0.6
		0.9	0.4
		1.8	1.5
		0.6	0.3
P.A.S.	2	1.2	0.6
		1.4	1.6
I.N.H.	2	1.3	0.6
		1.5	1.5
TREVENTIX	6	0.5	0.5
		1.	1.1
		0.7	0.6
		2.1	2.4
		2.2	1.7
		4	3.2

II - LES ANALGESIQUES

L'ASPIRINE

tient la première place.

Les accidents cliniques rencontrés sont essentiellement représentés par des OEDEMES de QUINCKE, mais parfois par un CHOC ANAPHYLACTIQUE.

Une des difficultés majeures pour ces sensibilisés réside dans le fait que l'acide acétylsalicylique se trouve dans plus de 180 spécialités.

La fréquence des accidents d'hypersensibilité à ce médicament est relativement rare si l'on tient compte du pourcentage d'individus qui l'utilisent.

Nous avons distingué deux groupes :

1er GROUPE :

7 sujets sensibilisés ont présenté des accidents allant de la simple crise d'asthme à l'oedème laryngé, voire au choc anaphylactique.

Dans tous ces cas le T.T.L. a été concordant.

SENSIBILISATION à l'ASPIRINE

1) Loin de l'accident

NOM	Syndrome clinique	Concentration de la Drogue	Culture en présence de l'Ag. (9% des cellules blastiques)	Culture en l'absence de l'Ag. (9% des cellules blastiques)
C...	Oedème laryngé	15 g/ml	60 %	0,5 %
B...	Asthme	-	Catalgine 2,2%	0.7 %
L...	Urticaire et oedème de Quincke	-	8.9%	1.6%
R...	Oedème de Quincke	-	4.7%	0.8%

2) Au cours ou immédiatement après l'accident

M...	Oedème de Quincke	15 g/ml	Phénacétine 4.2% Catalgine(1cm ³)17.3% Cata.(1/2 cm ³) Phén. d°	{ 4.2 %
L...	Oedème de Quincke à 7 mois	-	14 %	2.5 %
C...	Urticaire	-	14 %	3.5 %

2ème GROUPE :

12 sujets ayant consommé cette drogue n'ont pas présenté d'accidents cliniques.

Nombre	Concentration de la drogue	Cultures en Présence de l' Antigène	Cultures en l'Absence de l' Antigène
12	15 gammas/ml	3.1	1.8
	-	1.	0.6
	-	4.8	4.3
	-	0.9	0.9
	-	1.3	0.6
	-	1.3	0.7
	-	1.8	1.6
	-	1.2	1.1
	-	0.8	0.7
	-	0.6	0.3
	-	1.7	0.7
	-	4.6	3.

PHENACETINE et AMIDOPYRINE

Certains accidents qui semblent liés à l'Aspirine sont en réalité déclenchés par la PHENACETINE ou l'AMIDOPYRINE qui lui sont fréquemment associée.

Deux lots de sujets sensibilisés et de sujets témoins ont été isolés. Là encore le T.T.L. est en parfaite concordance avec la clinique.

NOM	Diagnostic	Concentration de la drogue	Cultures en Présence de l' Antigène	Cultures en l'Absence de l' Antigène
B..		15 gammas/ml	9.7	3.2
Témoin		-	1.5	0.7
2		-	0.1	0.2
I - <u>P H E N A C E T I N E</u>				
M..	Asthme		8.4	0.6
B..			9.2	3.6
R..			10.8	4.
Témoins			2.	1.6
			2.8	3.
			1.2	1.1
3				

2 - A M I D O P Y R I N E

III - ANESTHESIQUES de CONTACT

La fonction amine en position para confère aux anesthésiques locaux un pouvoir antigénique réel.

Les accidents cliniques sont en général assez sévères.

C'est ainsi que Melle R. ... a présenté à la suite d'une anesthésie locale à la Novocaïne pour extraction dentaire un choc anaphylactique dont l'intensité avait exigé une hospitalisation.

Le T.T.L. a confirmé la responsabilité de cet antigène et a permis de démontrer l'antigénicité croisée de la Novocaïne avec deux autres anesthésiques locaux qui n'ont pas de fonction amine en position para.

Anesthésiques locaux	Concentration de la drogue	Cultures en Présence de l' Antigène	Cultures en l'Absence de l' Antigène
NOVOCAINE	300 gammas/g	13.- %	4.6 %
XYLOCAINE	1/100	10.3 %	
J.O. 321	1/100	12.5 %	

Cette observation prouve que les sensibilisés aux anesthésiques aminés en para ne sont pas plus à l'abri d'accidents aux anesthésiques qui ne possèdent pas cette fonction.

La rigueur, entre la concordance clinique et le T.T.L. est encore retrouvée chez des sujets ayant reçu des anesthésiques locaux sans manifestations cliniques.

Nombre	Médicaments	Cultures en présence de l' Antigène	Cultures en l'absence de l' Antigène
5	NOVOCAINE	0.7	0.5
		0.9	0.7
		2.5	2.5
		2.4	1.4
		2.6	1.6
5	XYLOCAINE	5.7	2.5
		2.1	1.4
		1.8	1.6
		4.9	5.
		1.8	1.1
1	J.O. 321	4.2	5.

TEMOINS - ANESTHESIQUES DE CONTACT.

IV - H O R M O N E S

I N S U L I N E

Notre 1ère OBSERVATION :

concerne un enfant suivi pour ASTHME par le Professeur HALPERN qui découvre un diabète. L'enfant continue à être suivi par le Professeur JOUBAUD qui voit apparaître un amaigrissement malgré un diabète bien équilibré.

. Or, au neuvième jour du traitement le malade avait présenté :

- une température à 40 ° C
- des arthralgies
- une poussée urticarienne.

L'ensemble étant comparable à une maladie sérieuse caractéristique d'une hypersensibilité à l'Insuline.

Le T.T.L. confirme une fois de plus de diagnostic.

NOM	Syndrome clinique	Médicaments	Concentration de la drogue	Cultures en présence de l' Antigène		Cultures en l'absence de l' Antigène
				1,5 U.	3 U.	
F..	<u>Amaigrissement</u> :	Insuline Bovins	1,5 U.	20.5	47.8	7.6
	(T° : 40°	Insuline novo-mixte	et 3. U.	22.3	26.3	
	)arthral- (gies)Urticaire	Insuline de porc		24.3	48.3	

Le pourcentage élevé de blastes dans les cultures sans antigène est encore ici expliqué par l'introduction quotidienne de l'antigène dans l'organisme.

La poursuite des injections d'Insuline a permis heureusement une accoutumance à ce produit et la disparition totale des accidents cliniques.

- Récemment, le Professeur JOUBAUD soulevait le problème des résistances à l'Insuline des diabétiques.

Celui-ci s'est posé à propos de

Notre 2ème OBSERVATION : Monsieur J. ...

diabétique de longue date : recevait plus de 80 U. d'Insuline-protamine-Zinc, alors que la glycosurie restait élevée à 120 g/ 24 H.

Il est alors institué de l'Insuline de porc qui au début permet, à de faibles doses, 3 fois 10 U. d'équilibrer le diabète : la glycosurie était aux environs de 10 g/ 24 H.

On soulève une éventuelle étiologie immunologique de cette résistance ; une question se posait :

- l'Insuline de porc n'allait-elle pas entraîner le même phénomène ?

Notre hypothèse fut malheureusement confirmée dans les jours qui suivirent, puisque, malgré les doses de plus en plus importantes, 3 fois 12. U. puis 3 fois 15. U., la glycosurie oscillait autour de 90 gr.

Le passage à une autre variété d'Insuline fut nécessaire. Actuellement, le malade est équilibré avec de l'Insuline novo-mixte.

Le T.T.L. permet d'évoquer avec une grande vraisemblance l'origine immunologique de cette résistance. Il confirme la présence d'anticorps, anti-I.P.Z. , l'apparition d'anticorps anti-insuline de porc, (Actrapid), et l'absence d'anticorps anti-insuline novo-mixte.

INSULINE et concentration	Cultures en présence de l' Antigène	Cultures en l'absence de l' Antigène
Ordinaire 3 U.	24.3 %	18.4 %
- 1,5 U.	18.5 %	
I.P.Z. - 3 U.	23.5 %	
Insuline de porc . 3 U.	49.9 %	
Novo-mixte 3 U.	17.9 %	

Quelques remarques sont à faire à propos de cette observation :

- d'une part concernant la nature des anticorps :

Il semble s'agir d'anticorps neutralisants plutôt que d'anticorps sensibilisants, car le malade n'a pas présenté de manifestations d'hypersensibilité.

Le T.T.L. est une méthode de détection non seulement des anticorps sensibilisants, mais également des anticorps neutralisants ; nous en reparlerons à propos des vaccins.

- d'autre part concernant les résultats du T.T.L. :

Le pourcentage important de la transformation blastique dans les cultures sans antigène est lié au contact quotidien de l'Insuline avec l'organisme.

• Le pourcentage de la transformation blastique dans les cultures avec les variétés d'insuline n'a pas toujours été suffisant pour les accuser de façon certaine, mais il s'agit toujours du même problème, celui de l'étude de la concentration qui détermine le maximum de transformation.

- par exemple, avec l'I.P.Z., la transformation est identique à celle des cultures sans antigène, à 1,5 U., à 3 U., elle est en augmentation de 5 % par rapport au témoin.

Le témoin est représenté par :

Notre 3ème OBSERVATION : Madame C. ...

diabétique présente une urticaire que l'on pense au début liée à son Insuline.

Le T.T.L. infirme ce diagnostic.

MEDICAMENTS	Cultures en Présence de l' Antigène		Cultures en l'Absence de l' Antigène
	3 U.	6 U.	
Insuline bovine	5.2 %	8.6 %	5.8 %
Insuline de porc	5.6	11.8 %	

Un testing général a montré une sensibilisation à la Candinine.

L'yposensibilisation à cet allergène a entraîné la disparition des poussées urticariennes depuis cinq mois

HORMONES GENITALES :

Elles sont rarement responsables d'accidents d'hypersensibilité.

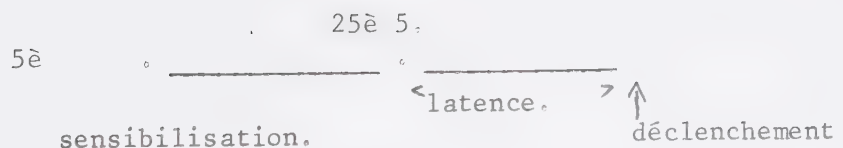
Toutefois, l'introduction de la "pilule" comme méthode contraceptive risque d'augmenter cette fréquence. Il est important de considérer du point de vue immunologique, les deux variétés de "pilule" :

- 1° - Les unes sont *ANOVULATOIRES*, pour la plupart oestro-progestatives et sont absorbées du 5ème au 25ème jour et vont ainsi favoriser la sensibilisation.

En effet, la prise du médicament du 5ème au 25ème jour constituera le temps de sensibilisation.

。 L'arrêt du 25ème au 5ème jour représentera le temps de latence.

。 Enfin, le déclenchement des accidents pourra avoir lieu à la reprise du médicament au 5ème jour.



2° - La *CHLORMADINONE* (progestatif de synthèse) agit sur la glaire cervicale et ne bloque pas l'ovulation. Elle est consommée tous les jours sans interruption, mais cela n'empêchera pas pour autant l'apparition d'accidents d'hypersensibilité (comme ce fut le cas pour une de nos malades dont nous rapportons plus loin l'observation) qui devront être moins fréquents.

En cas de manifestations d'hypersensibilité, l'utilisation quotidienne du produit peut permettre une accoutumance.

Plusieurs étapes interviendront dans la conduite diagnostique, mais il convient tout d'abord d'éliminer les syndromes allergiques influencés par les différentes périodes de la vie génitale de la femme : puberté, menstruation, grossesse, ménopause. Il faudra, par la suite, distinguer l'allergie hormonale exogène et l'allergie hormonale endogène.

- Dans le premier cas, c'est à la suite d'administration thérapeutique d'oestrogènes, de progestérone ou testostérone que surviennent des accidents CUTANES surtout : prurit, urticaire, oedème de Quincke, purpura, avec ou sans chute des plaquettes, parfois des accidents sanguins pouvant aller jusqu'à l'aplasie médullaire ; l'étiologie allergique est ici plus discutée, puisque expérimentalement l'injection massive d'oestrogènes chez le chien entraîne une sidération irréversible de la moëlle.

- Dans le deuxième cas; il s'agit d'une auto-sensibilisation aux hormones génitales.

Les accidents débutant à la puberté et se reproduisant tous les mois dans la période pré ou menstruelle, disparaissent lors des grossesses et réapparaissent avec les règles. L'injection du sérum de la malade recueilli avant la menstruation, ou celle de l'hormone incriminée, dans la période intermenstruelle, va reproduire l'urticaire prémenstruelle.

Cette distinction entre l'exo ou l'endo-allergie aux hormones génitales, a peu d'importance, car :

- . l'exo-allergie peut induire une endo-allergie : c'est ainsi qu'une femme, présentant un oedème de Quincke au 18ème jour d'un traitement par le benzoate d'oestradiol, a vu les accidents se répéter à chaque période prémenstruelle, même après l'arrêt de la médication.

Le diagnostic était basé sur :

- des tests cutanés, et Prautznitz-Kustner ;
- le Prautznitz-Kustner spontané,
- et des tests de provocation.

Les résultats de ces différentes investigations ont été très insuffisants.

BIOZZI les a trouvés positifs dans 20 à 22% des cas.

Le T.T.L. représente une méthode fidèle dans la détection de l'hypersensibilité aux hormones génitales.

Trois malades, dont voici les résumés des observations ont été expertisés par le T.T.L.

OBSERVATION n° 1: Mme P. . . .

Femme d'un de nos confrères, reçoit une injection hebdomadaire de testostérone-progestérone. Dans l'heure qui suit, apparaît un placard urticarien à l'endroit de l'injection et une poussée d'urticaire.

Un T.T.L. lui fut pratiqué : les cultures de lymphocytes, de la malade, en présence de testostérone ont entraîné une transformation blastique de 82,5 %. Les mêmes cultures en présence de progestérone donnaient une transformation blastique de 33 %. Les cultures sans antigène médicamenteux transformaient les cytes en blastes dans la même proportion que la progestérone : 33,5 %.

Ce chiffre élevé de blastes dans le tube-témoin est aisément expliqué : la malade avait reçu une injection de testostérone-progestérone la veille de l'examen. L'adjonction des antigènes n'a entraîné une transformation plus importante qu'avec la testostérone.

Le T.T.L. permettait donc d'incriminer la testostérone.

La suppression de la testostérone et la poursuite des injections avec la progestérone seule ont vu les accidents disparaître.

	Cultures de lymphocytes sans antigène	Cultures de Lymphocytes avec Testostérone	Cultures de Lymphocytes avec progestérone
Pourcentage de cellules blastiques .	33,5	<u>82,5</u>	33

OBSERVATION n° 2 : Mme B. . . .

Utilise, depuis décembre 1967, une "pilule" anticonceptionnelle : la chlormadinone, progestatif de synthèse, une fois par jour sans interruption.

Deux mois après apparaissent des poussées d'urticaire nocturnes avec oedème de Quincke localisé à la lèvre supérieure. Les accidents débutent 3 heures après l'ingestion du médicament quelle que soit l'heure de l'absorption.

Le T.T.L. a permis de confirmer le diagnostic de sensibilisation à la chlormadinone et à la progestérone :

	Cultures de Lymphocytes sans antigène	Cultures de Lymphocytes en présence de Chlormadinone	Cultures de Lymphocytes en présence de Progestérone
Pourcentage de cellules blastiques .	3	<u>12,1</u>	<u>71,1</u>

La consommation quotidienne du médicament explique le pourcentage de blastes supérieur à l'unité dans les cultures sans antigène.

Le pourcentage élevé de blastes dans les tubes en présence de chlormadinone et de progestérone permet, à coup sûr, de les incriminer.

La suppression de la chlormadinone et la substitution par une "pilule" anovulatoire ont entraîné la disparition des accidents.

Si la Chlormadinone a été responsable, chez cette malade, de manifestations urticariennes et oedémateuses, il ne semble pas qu'il faille en limiter son emploi.

Bien plus, pour les raisons immunologiques exposées au début de ce travail, l'allergologue la préférera comme "pilule contraceptive".

OBSERVATION n° 3 : Mme F. ... âgée de 48 ans.

Accuse un prurit après l'ingestion de lynestrénol-mestranol : prurit qui disparaît à l'arrêt de la médication et récidive dès la reprise.

Le T.T.L. qui a été pratiqué à cette malade a confirmé la sensibilisation au Lynestrénol-mestranol, puisqu'il existe une transformation blastique de 10,2 %, alors que dans le tube sans antigène la transformation blastique (2,8 %) est supérieure à l'unité du fait de la prise quotidienne du médicament allergénique.

	Cultures de Lymphocytes sans Antigène	Cultures de lymphocytes en présence de <u>Lynestrénol- mestranol</u>	Cultures de lymphocytes en présence de <u>Chlormodinone</u>
Pourcentage de cellules blastiques	2.8	<u>10.2</u>	3.2

Nous avons profité de ce T.T.L. pour tester la chlor-madinone. Celle-ci n'est pas responsable, la différence de la transformation avec les cellules sans antigène étant très réduite.

Nous pouvons donc conclure à une sensibilisation aux oestrogènes chez cette malade et nous avons conseillé la substitution du Lynestrénol-mestranol par la chlor-madinone.

La jeune B. ... nous a servi de témoin :

	Cultures en présence de PROGESTATIFS	Cultures en présence d' OESTROGENES	Cultures en présence de CATALGINE	Cultures en l'absence d'antigène
Me B...	8 %	2,4 %	17 %	7,2 %

Cette fillette de 13 ans présente depuis sa troisième menstruation un syndrome prémenstruel, suivi d'un œdème de Quincke.

L'interrogatoire permet de préciser la prise d'antalgique à chaque menstruation.

Le T.T.L. élimine la responsabilité des hormones génitales et incrimine l'ASPIRINE.

Ce travail, publié dans la Revue Française de Gynécologie, a fait l'objet de nombreuses demandes de "titres à part" :

n° 37

- FRANCE : . Dr M. RIVIERE, Ecole Nationale de Médecine
de BREST.
- . Dr C. ROQUETTE.
I.N.S.E.R.M. PARIS.
- . Pr COULET, Laboratoire de Microbiologie,
Faculté de Médecine et de Pharmacie de :
CLERMONT-FERRAND
- POLOGUE :. Dr TADENSZ Novak KRAKOW.
- TCHECOSLOVAQUIE :
 - . Dr KOROSSY - SANDO BUDAPEST.
 - . Dr V. WAGNER. PRAGUE
 - . Dr P. BARANYAI - BUDAPEST.
- ALLEMAGNE :
 - . Pr. H. GRIMMER- BERLIN.
 - . Dr. R. LIPP. - BERLIN.
 - . Dr. S. WIERSLITZ KY, GREIFSWALD.
 - . Dr. R.A. PLEIELER, MUNSTER.
 - . Dr. F. GREIPENTROG - BERLIN.

- SUISSE : . Dr. E. BAASECH - ZMICH.

- PORTUGAL :

. Dr. A. FERRAZ.

Faculté de Médecine - PORTO

- BELGIQUE :

. Dr. DE GRAEF. EKEREN.

V - PRODUITS IODES DE CONTRASTE

Ne sont pas à proprement parlés des médicaments, mais sont utilisés de façon courante dans les examens radiologiques.

Si les accidents qu'ils déterminent sont exceptionnels en particulier dans leur forme mortelle, ils sont indiscutables et relèvent dans certains cas d'un processus d'hypersensibilité.

Le T.T.L. représente la seule méthode diagnostique, les autres test cutanés, muqueux, intra-veineux sont infidèles ou dangereux.

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau suivant :

Noms	Age	Diagnostic clinique	MEDICAMENTS	CONCENTRATION	TRANSFORMATION BLASTIQUE	
					AVEC antigène	SANS antigène
Me B..	48 ans	Suspicion d'allergie aux produits iodés	Radiosélectan	2.5 %	86.5 %	0.7 %
Mle B..	28 ans	Malaise après cholécystographie	Diodone Diodone	245 mg 24,5 mg	7.5 % 5.3 %	4.7 %
M.G...	48 ans	Suspicion de sensibilisation à L'Iode	Radiosélectan Radiosélectan	2,5 % 0.25 %	68.8 % 45.3 %	3.2 %
Me M..	29 ans	Choc avec collapsus	Radiosélectan Radiosélectan	2,5 % 0.25 %	88.7 % 76.8 %	0.7 %
M. R..	23 ans	Urticaire ; phénomènes généraux	Radiosélectan Radiosélectan	2.5 % 0.25 %	84.2 % 74 %	2.1 %
Me R..	57 ans	Suspicion de sensibilisation à l'Iode	Diodone Diodone	24.5 % 2,45 %	65.5 % 51.3	1 %
Mle R..	21 ans	Suspicion de sensibilisation à l'Iode	Radiosélectan	2.5 %	50.6 %	9.3 %
Me M..	36 ans	Suspicion de sensibilisation à l'Iode	Radiosélectan	2.5 %	46.9 %	10.4 %
Mr V..		Purpura	Lugol	1/100 1/10	21.7 % 59.2	8.6 %

Mlle B. ...

avait présenté un malaise après une cholécystographie, et nous avait été adressée pour suspicion d'hypersensibilité à l'Iode.

Le pourcentage de transformation blastique n'est pas suffisant ici pour l'incriminer.

A côté de cette observation discutable, le T.T.L. a confirmé le diagnostic avec certitude dans les huit autres cas.

C'est ainsi que :

Mr V. ...

a présenté un purpura localisé "au champ opératoire" après application d'alcool iodé. Croyant bien faire, l'infirmière a fait subir au patient une deuxième application qui a provoqué une aggravation du syndrome cutané.

A noter par ailleurs que les lésions étaient les plus importantes sur les flancs.

Le T.T.L. au LUGOL confirme ce diagnostic clinique éclatant.

On a longtemps discuté de la responsabilité de l'haptène Iode dans le mécanisme des accidents d'hypersensibilité aux substances iodées de contraste.

Le T.T.L. en apporte la preuve :

- d'une part par l'ensemble des observations et en particulier par celle de :

Mlle R. ... - 21 ans, Infirmière,

consultée pour oedème de Quincke, et souffre par ailleurs de rhino-sinusite et de bronchite hivernales.

L'étiologie de l'Oedème de Quincke est recherchée dans les produits manipulés, en particulier la vitamine B 1 et la Thiodérazine (contenant de l'Iodazine).

Le T.T.L. a montré :

50,6 % de transformation blastique en présence de Radiosélectan.

13 % de transformation blastique en présence de Vitamine B 1.

9,3 % de transformation blastique en l'absence d'antigène.

La malade a été expertisée au Radiosélectan, alors que le produit utilisé était la Thiodérazine.

La positivité du T.T.L. au radiosélectan qui n'a pas été le produit manipulé prouve l'antigénicité croisée entre la substance iodée en cause (Thiodérazine) et une autre substance iodée (radiosélectan) non impliquée.

- d'autre part, par le fait que la sensibilisation aux substances iodées de contrastes démontrée par le T.T.L. s'accompagne d'une transformation blastique avec le LUGOL.

Cette recherche est actuellement effectuée systématiquement.

Le T.T.L. ne permet plus aujourd'hui de discussion quant à l'étiologie des accidents d'hypersensibilité.

Une fois le diagnostic établi et en cas de besoin, les malades peuvent être soumis à une méthode d'accoutumance qui les met à l'abri de tout accident.

Sur les 9 malades, 6 accoutumances ont été pratiquées. Elles se sont toutes déroulées sans accidents, sauf dans un cas où une poussée d'urticaire localisée à un membre est apparue lors de l'application d'alcool iodée, pour aortographie.

Cette méthode, mise au point par le Professeur E. MENARD, est à notre connaissance unique sur le plan mondial.

B - HYPERSENSIBILITE ALIMENTAIRE

Les antigènes alimentaires peuvent être responsables d'accidents qui seront fonction de la localisation des anticorps sur l'organe de choc.

Ils peuvent être sévères, c'est le cas de l'OVALBUMINE qui ne peut être utilisée en test cutané.

Le T.T.L. nous est ici d'un grand secours.

- l'Enfant S....présente une exacerbation de son asthme à chaque ingestion d'oeufs.

La sensibilisation à l'Ovalbumine a été mise en évidence par le T.T.L.

Notons également la persistance du pouvoir antigénique de l'ovalbumine portée à une température équivalente à celle de l'oeuf"à la coque"

Une observation identique a été notée chez

- Me V. ... qui présentait aussi une réactivation de son asthme à chaque ingestion d'oeufs.

NOM	DIAGNOSTIC		CULTURES sans antigène	CULTURES avec OVALBUMINE	
				crue	cuite
S..	Exacerbation de l'asthme	1er T.T.L.	26	38.7	
		2ème T.T.L.	15.9	33.4	22.7
V..	Exacerbation de l'asthme		4.7	13.4	

Sur la demande du CENTRE HOSPITALIER de TOURS, le T.T.L. a permis une étude des dermites de contact au céleri, chez des maraîchers.

Le T.T.L. a été positif quatre fois sur 9 malades.

De plus, il n'existait qu'une discordance avec les tests cutanés que dans 5 cas, MAIS cette discordance n'a aucune valeur puisque les tests utilisés (épicutanéoréactions) n'exploraient que l'hyper-sensibilité humorale.

Or, les dermites de contact sont des manifestations d'hyper-sensibilité cellulaire qui ne peuvent être explorées que par des épidermotests.

Nous avons demandé au Dr de LAUTURE de reprendre cette étude :

NOM	DIAGNOSTIC	T. T. L.		EPICUTANEO - REACTION
		CELERI	SANS ANTIGENE	
M... C	ECZEMA DE CONTACT	<u>4,5</u>	0.6	+ + PRURIT
M... M	-	1	1.3	+ —
M... R	-	0.9	1.1	+
L... T	-	2	1.8	+ — PRURIT
L... R	-	4	3.4	+
B...	-	<u>13.6</u>	1.2	-
T... Y	-	<u>14.8</u>	4.4	+ + + (PRURIT INTENSE)
T... MC	-	<u>19.8</u>	5.2	+
R...	TEMOIN	3.5	3.8	—

C - HYPERSENSIBILITE MICROBIENNE et AUX PNEUMALLERGENES,

La positivité d'un test cutané à un antigène signifie la présence d'anticorps, mais n'implique nullement la responsabilité de cet anticorps dans la génèse des accidents.

Cette responsabilité exige la mise au point d'épreuves :

- par injection d'essai à l'antigène responsable ;
- par  rosols-tests, en particulier aux pneumallergènes dans les asthmes.
- Enfin par des radiographies digestives, sans et avec allergènes, à la recherche de manifestations d'hyper-sensibilités.

CES ÉPREUVES DIRECTES sont interdites et dangereuses dès qu'il s'agit :

- . de médicaments,
- . de certains aliments,
- . enfin d'antigènes ayant suscité la formation d'anticorps sur des organes sensibles - tel l'oeil -

La réaction syndromique dans ce cas risque d'entraîner des lésions irréversibles.

C'est pourquoi nous faisons appel au T.T.L.

Nous devons tout de même signaler que la plupart des antigènes expertisés ont été effectués à titre de recherche :

. de la concordance entre le pourcentage de transformation blastique et les tests cutanés.

. de la transformation blastique " in vivo" qui se poursuit " in vitro ".

NOM	Diagnostic	GERMES	Cultures en présence d'antigène	Cultures sans antigène	Tests Cutanés
C..	Urticaire	<u>Streptocoque</u> A.	5.9 %	0.9 %	+ + +
R..	Urticaire		9.8 %	1.2 %	+ + +
L..	Recto-colite hémorragique	<u>Candidine</u>	47.3	6.6	non fait
H.. Té- moin	Urticaire chronique		25.6	25 %	-

T.T.L. en PRESENCE d'ANTIGENES BACTERIENS et MYCOSIQUES

La sensibilisation au Streptocoque A. est diagnostiquée chez nos deux malades par les tests cutanés et vérifiée par le T.T.L.

Cette concordance est d'autant plus importante que le Streptocoque Hémolytique est constitué d'une mosaïque d'antigènes (plus de 150 à 180 antigènes). Certaines fractions, comme la protéine "M" sont responsables d'accidents d'hypersensibilité humorale, et les fractions 3 et 4 seraient responsables d'hypersensibilité cellulaire. (travaux du Docteur WAHL - INSTITUT PASTEUR).

L'exploration des cellules immunologiquement compétentes par le Streptocoque hémolytique soulève donc de nombreuses difficultés, car les recherches devraient s'effectuer avec les antigènes séparés et non avec le Streptocoque A.

Ces différentes remarques ont été reprises par C. LEGRAND (n° 22)

Les deux autres observations concernent :

- une malade atteinte de recto-colite hémorragique dont le T.T.L. avait montré, outre une sensibilisation à la Can-
dinine, (malade non testée), une importante diminution
de la réactivité lymphocytaire à la Phytohémagglutinine.
Les investigations n'ont malheureusement pas été pour-
suivies car cette malade est décédée dans le mois qui a
suivi cette recherche biologique.
- une malade présentant une urticaire chronique dont l'étiolo-
gie est probablement psychogène.

Le T.T.L. a été négatif et concordant avec le test cutané.

Dans un but de contrôle, il nous a paru intéressant de pratiquer des T.T.L. à des sujets présentant des syndromes respiratoires correctement étiquetés, et dont les sensibilisations avaient été dépistées par les tests cutanés.

Chez ces trois malades, le T.T.L. a été positif aux allergènes expertisés.

Chez deux d'entre eux, le T.T.L. a été effectué le lendemain des tests cutanés, ce qui nous a permis de retrouver la transformation blastique élevée dans les cultures sans antigène. Néanmoins, l'adjonction in vitro de l'antigène a entraîné une transformation blastique suffisante pour les mettre en cause.

NOM	Diagnostic	Allergène	Cultures en présence d'antigène	Cultures sans antigène	Tests Cutanés
R..	Rhinite Pollinique	POLLEN	60,2 %	0,7 %	+ + +
J..	Asthme	POUSSIERES	22.7	8.9	+ + +
			80.8		+ + +
T..	Rhinite Apériodique	PLUMES	69 %	24.6	+ + +
T.T.L. en PRESENCE DE PNEUMALLERGENES					

C H A P I T R E I I

- L E S V A C C I N S -

Deux problèmes se posent à nous concernant les vaccinations des allergiques ,

- d'une part celles-ci sont responsables d'accidents d'hypersensibilité.
- d'autre part elles exigent un contrôle.

Tout vaccin comporte l'association d'un antigène vaccinant et d'antigènes accessoires tels :

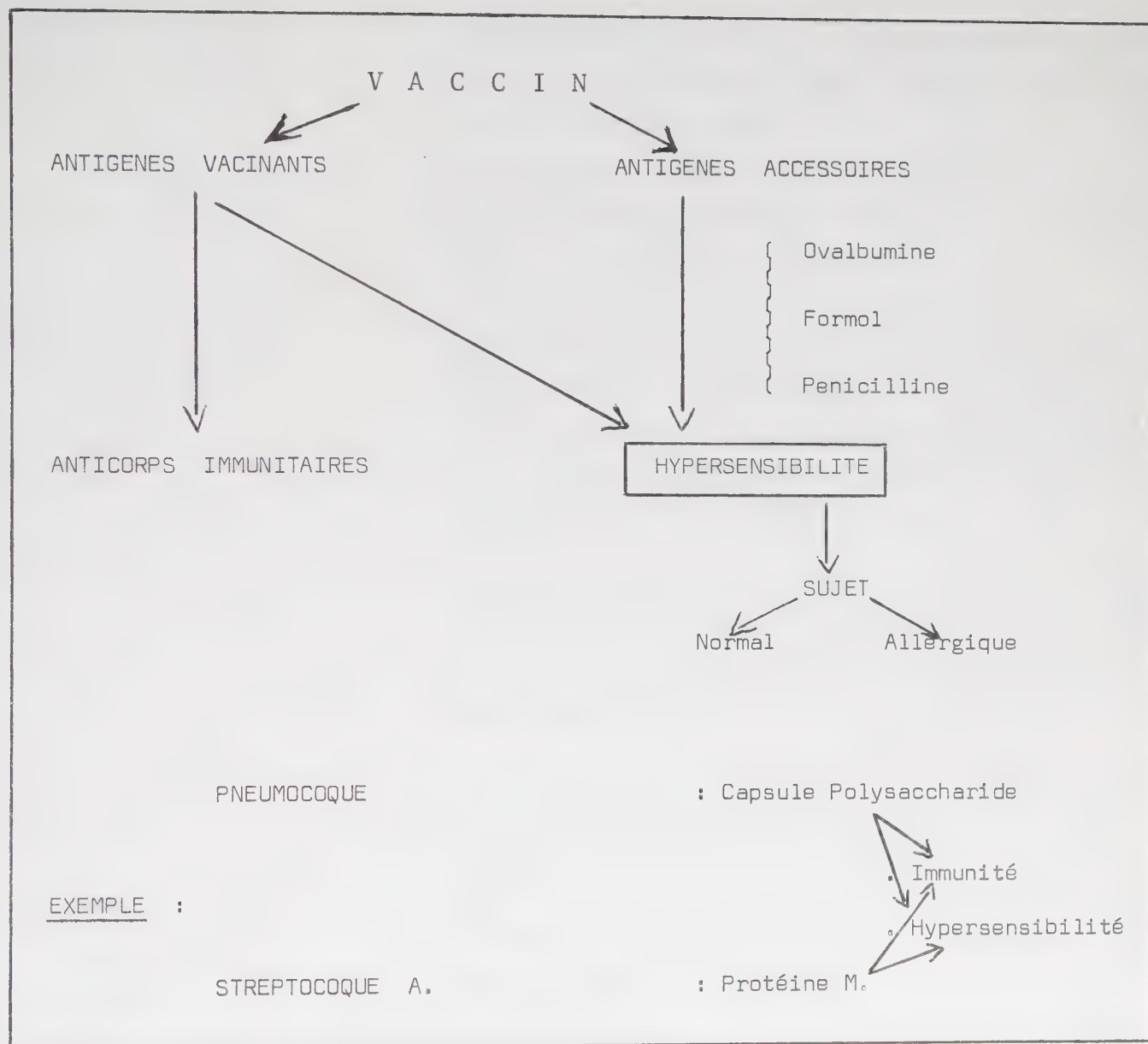
- la pénicilline dans les vaccins anti-viraux (anti-poliomyélitique, anti-herpétique, etc...),
- l'ovalbumine dans le vaccin anti-grippal de l'Institut Pasteur.

L'antigène vaccinant suscite la formation d'anticorps immunitaires, mais est également responsable d'accidents d'hypersensibilité.

Ceux-ci sont surtout le fait des antigènes accessoires.

En effet, deux exemples peuvent illustrer ces faits :

- la capsule du Pneumocoque est constituée d'un polysaccharide responsable à la fois de la formation d'anticorps immunitaires, et d'accidents d'hypersensibilité.
- c'est aussi le cas de la protéine M. du Streptocoque A.



Le T.T.L. a déterminé dans trois cas le diagnostic d'hypersensibilité à l'antigène accessoire représenté par la Pénicilline

OBSERVATION n° 1 : Mademoiselle T. ... Jacqueline, 21 ans

est suivie pour RHINITE POLLINIQUE.

Au mois de février 1968, 2 à 3 heures après l'absorption d'un vaccin poliotrivalent, apparaît une urticaire avec oedème de Quincke.

Dans le passé personnel de la malade, on retrouvait, dans les mois qui précédaient, un accident urticarien après une injection de Pénicilline.

Le T.T.L. venait confirmer la sensibilisation à la Pénicilline, puisque les cultures en présence de cet antigène donnent une transformation blastique de 3,6 % (36 blastes/1.000 cellules), alors que, dans les cultures sans antigène, on ne trouve que 0,5 % de blastes (5 Blastos/1.000 cellules).

La transformation des lymphocytes en présence de céphalosporine, que la malade n'a jamais reçue, prouve la sensibilisation croisée de cet antibiotique avec la pénicilline.

Enfin, la présence de 7,8 % de transformation blastique dans les cultures avec le vaccin polio plaide encore plus en faveur de la sensibilisation à la Pénicilline (puisque nous n'avons pu tester le vaccin poliomyélitique seul sans Pénicilline), mais est également le témoin de la vaccination.

Le T.T.L. peut donc aussi représenter une méthode de "contrôle" de la vaccination. C'est l'objet de la deuxième partie de ce travail.

	sans antigène.	Vaccin antipolio- myélitique	Pénicilline	Céphalo- sporine	Différence de % entre "Péni- cilline" et "sans antigène"
POURCENTAGE DE BLASTES	0,5	7,8	<u>3,6</u>	17,5	3,1

T.T.L. de Mademoiselle T. ...

OBSERVATION n° 2 : Soeur M. ... A..., 29 ans, élève-infirmière,

présente, après la première prise de vaccin trivalent, un malaise avec nausées, céphalées. Le lendemain apparaît une urticaire avec température à 39 °.

Les deuxième et troisième prises ont été suivies d'une manifestation urticarienne seulement, sans malaise.

Cette malade ne se rappelle pas avoir reçu de la Pénicilline, mais, du fait de sa profession, on ne peut exclure la sensibilisation par le contact assez fréquent qu'elle a eu avec cet antibiotique.

Deux tests de transformation lymphoblastique pratiqués à 2 mois d'intervalle sont concordants. Ils accusent la Pénicilline. Certes, la différence du pourcentage de transformation blastique dans les cultures sans antigène et les cultures avec la Pénicilline est faibles (11 et 14 blastes sur 1.000 cellules), mais suffisante pour affirmer le diagnostic de sensibilisation à la Pénicilline.

Là encore, le pourcentage élevé de la transformation d'une culture en présence du vaccin indique, outre la sensibilisation à l'antigène accessoire, que le système immunologiquement compétent de l'organisme a bien été informé de la présence du vaccin et a élaboré des anticorps.

	DATE	sans antigène .	VACCIN antipolio- myélitique	Pénicilline	Différence de % entre "Péni- cilline" et "sans antigène".
POURCENTAGE DE BLASTES	3.8.1968	4,6		<u>6</u>	<u>1,4</u>
	10.8.1968	3,6	18,3	<u>4,7</u>	<u>1,1</u>

T.T.L. de Soeur M. ... A...

OBSERVATION n° 3 :

L'enfant B. ... présente un choc anaphylactique après une injection de vaccin triple D.T. poliomyélitique.

Le T.T.L. a dépisté l'antigène en cause, c'est-à-dire la Pénicilline, la Streptomycine n'étant pas responsable.

Cette observation montre en plus la nécessité de vacciner cette enfant, car comme nous allons le voir,

les lymphocytes en cultures en présence d'antigènes vaccinaux donnent une transformation blastique témoin de l'immunité insuffisante chez cette malade.

	Sans antigène.	- VACCINS -			Cultures en présence de Pénicilline	Cultures en présence de Streptomycine
		D.	T.	Polio		
POURCENTAGE de BLASTES.	3,2 %	7,2 %	3,8 %	7 %	<u>12 %</u>	4 %

EN RESUME

Le T.T.L. a permis de prouver la responsabilité de la Pénicilline dans les trois cas ; la transformation blastique des lymphocytes du sujet en présence du vaccin n'est que le témoin de la vaccination antipoliomyélitique.

Le T.T.L. peut donc être considéré comme une méthode qualitative de contrôle de toute vaccination.

Cette étude a été entreprise chez trois asthmatiques non vaccinés et trois sujets non allergiques vaccinés.

Les concentrations de lymphocytes, aussi bien des non vaccinés, que des vaccinés, sans antigène vaccinal, donnent un pourcentage de transformation lymphoblastique toujours inférieur à l'unité sauf dans deux cas : 1,3 % et 1,2 %

Par contre, les concentrations de lymphocytes, en présence de vaccin (et là, tous les vaccins n'ont pu être expertisés), donnent les résultats suivants :

1° CHEZ LES NON VACCINES.

(1er groupe)

- a) Avec les vaccins antidiphtériques et antitétaniques, dans les trois cas, la transformation lymphoblastique reste inférieur à l'unité, comme pour les cultures sans antigène vaccinal, et nous permet donc d'affirmer que les sujets ne sont pas immunisés.
- b) Par contre, il existe une transformation blastique certes légère, mais suffisante, avec le vaccin antipoliomyélitique chez les deuxième et troisième asthmatiques P. ... et W. ... , ce qui évoque un contact antérieur ayant permis l'élaboration d'anticorps.

NOM	Age (années)	Diagnostic	POURCENTAGE DE TRANSFORMATION BLASTIQUE EN CULTURES				Différence entre "polio" et "sans antigène".
			sans antigène	Diphtérie	Tétanos	Polio.	
L..	15	asthme	0,9	0,7		1,6	0,7
P..	17	asthme	0,9	1,1	0,5	<u>2,8</u>	1,9
W..	20	asthme	1,2	0,9	1,5	<u>2,7</u>	1,5

- TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE CHEZ LES NON VACCINES. -

- TEST de TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE chez les NON VACCINES,

2° CHEZ LES VACCINES,

(2ème GROUPE)

La transformation blastique avec le même vaccin est nettement plus élevée que celle des cultures sans antigène.

NOM	Age (années)	Diagnostic	POURCENTAGE DE TRANSFORMATION BLASTIQUE EN CULTURES				Différence entre "Polio" et "sans antigène"
			sans antigène	Diphtérie	Tétanos	Polio	
TOU.	25	-	0,6	21,5		30,2	29,6
D...	21	-	1,3	7,2		9,7	8,4
T...	25	-	0,5	-		9,8	9,3

- TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE CHEZ LES VACCINES,

L'augmentation de la transformation blastique dans les cultures sans antigène et cultures avec le vaccin antipoliomyélitique se situe entre 0,7 et 1,9 % dans le premier groupe, et entre 8,4 % et 29,6 % dans le deuxième groupe ; elle est donc beaucoup plus importante chez nos vaccinés.

Le T.T.L. pourrait donc représenter une méthode de contrôle de la vaccination.

Un écueil : cette méthode ne permet pas de donner avec précision le taux d'anticorps immunitaires.

Cette recherche pourrait devenir quantitative si nous pouvions comparer le pourcentage de transformation blastique de quelques vaccinés avec leur taux d'anticorps.

Le T.T.L. représente une méthode précise dans la détection des accidents d'hypersensibilité aux antigènes accessoires des vaccins, et peut constituer, en même temps, le témoin de toute vaccination.

Evidemment, pour les sensibilisés connus à la Pénicilline, il existe actuellement un vaccin antipoliomyélitique à la Kanamycine qui les mettra à l'abri des accidents.

Cette méthode complète ce que nous avons proposé au Congrès de l'Avancement des Sciences de Bordeaux (juillet 1967), où il a été admis qu'un "srhick" par extrapolation apporte une preuve de vaccination triple. par le T.T.L., nous comblons la lacune.

CHAPITRE III

LES IMMUNODEPRESSEURS

Toute thérapeutique immuno-dépressive, excepté le sérum anti-lymphocytaire qui a une action spécifique sur le petit lymphocyte, impose une surveillance hématologique et devrait exiger un contrôle de leur activité anti-lymphocytaire.

Plusieurs méthodes sont à notre disposition pour apprécier cette activité.

- comparaison des réactions cutanées à la tuberculine avant et au cours du traitement.

Mais, comme toute interrogation dermique allergique, elles sont infidèles et insuffisantes.

- d'autres vont s'adresser directement au système immunologiquement compétent.

- numération des petits lymphocytes (l'immunodépression est considérée comme valable au-dessous de 1.300 petits lymphocytes).

- surtout cultures de lymphocytes que nous avons utilisées pour l'élaboration de ce travail.

Deux parties composent cette étude.

la PREMIERE est consacrée à l'étude de l'IMMUNODEPRESSION
IN VITRO :

PRINCIPE de la METHODE :

Des cultures de lymphocytes de sujets sensibilisés, dans la plupart des cas aux médicaments, sont mises en présence de l'antigène responsable. Il en résulte une transformation lymphoblastique importante alors que dans les cultures sans antigène cette transformation reste, dans la majorité des cas, inférieure à 2 % , sauf dans un cas.

L'adjonction d'un immunodépresseur dans les cultures de lymphocytes avec antigène entraîne une diminution très nette de la transformation blastique obtenue avec cet antigène seul.

Trois sortes d'immunodépresseurs ont été utilisés :

- l'HYDROCORTISONE : 3 sujets sensibilisés, à la mélitine, à l'aspirine et à la Chloromycétine ont une transformation blastique de leurs cultures avec l'antigène correspondant, qui a été respectivement de 38,4 % 2,2 % - 8,8 %.

Si l'on rajoute de l'HYDROCORTISONE à la dose de 0,8 mg/ml dans les cultures avec l'antigène, la transformation blastique est inhibée partiellement puisque le pourcentage a été de : 17,2 % - 1,7 % - 3,1 %.

L'HYDROCORTISONE et en général tous les corticoïdes agissent, non seulement comme anti-inflammatoires, mais également comme immunodépresseurs.

Il est déconseillé de pratiquer aussi bien un testing qu'une hyposensibilisation spécifique sous corticothérapie.

Monsieur CHARPIN avait déjà montré la modification des tests cutanés après administration de corticoïdes.

H Y D R O C O R T I S O N E 2,5 mg			
	CULTURES sans antigène	de En présence d'antigène	LYMPHOCYTES En présence d'antigène et d'Hydrocortisone
MELITINE	1,4	34,8	<u>17,2</u>
ASPIRINE	0,7	2,2	<u>1,7</u>
CHLORAMPHENICOL	1,4	8,8	<u>3,1</u>

- L'AZATHIOPRINE : 4 sujets sensibilisés à l'aspirine, à l'iode, à la Pénicilline G et à l'Oxacilline sont l'objet d'un test de transformation lymphoblastique.
- Dans les cultures sans antigène, la transformation blastique est inférieure à 1 % dans 3 cas, et égale à 5,7 % dans 1 cas.
- Dans quatre cas, l'adjonction d' AZATHIOPRINE à la dose de 1,6 gamma/ml aux cultures avec antigène entraîne une inhibition partielle de la transformation blastique. L'immuno-dépression avec ce produit semble beaucoup plus importante qu'avec l'HYDROCORTISONE.

A Z A T H I O P R I N E 5 mg/ml			
	CULTURES sans antigène	de LYMPHOCYTES	
		En présence d'antigène	En présence d'antigène et d'hydrocortisone
ASPIRINE	0,9	27,6	<u>3,4</u>
LUGOL	0,6	51,2	<u>21</u>
PENICILLINE G.	0,5	22	<u>6,5</u>
OXACILLINE	5,7	61,8	<u>25,2</u>

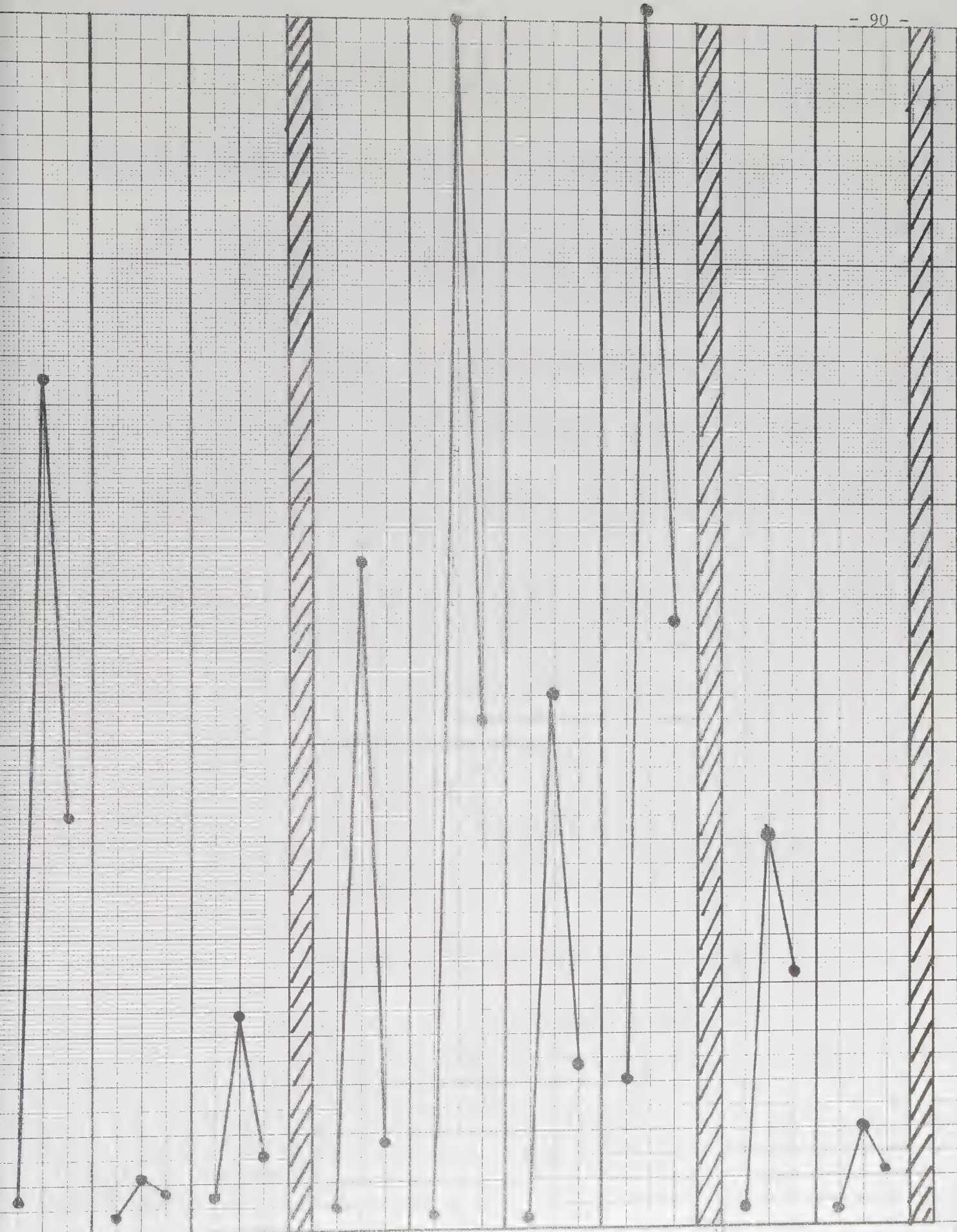
Enfin, l'action immunodépressive in-vitro, a été étudiée avec le CHLORAMBUCYL :

chez deux sujets sensibilisés à l'aspirine et à un produit iodé de contraste.

La preuve de cette sensibilisation est apportée par la transformation blastique dans les cultures avec antigène qui est de 16,1 % et 3,6 % alors que le pourcentage de transformation dans les cultures sans antigène est inférieur à 1 % dans les deux cas.

L'adjonction de Chlorambucyl dans les cultures avec antigène entraîne une diminution nette de la transformation blastique qui est respectivement-de 10,5 % pour le sensibilisé à l'aspirine et
-de 2,3 % pour le sensibilisé au produit iodé de contraste.

C H L O R A M B U C Y L 2 g/ml			
	sans antigène	en présence d'antigène.	en présence d'antigène et de CHLORAMBUCYL.
ASPIRINE	0,6	16,1	<u>10,5</u>
BILOPTINE	0,8	3,6	<u>2,3</u>



UNLabeled

AZATHIO PRINE

CHLORAMBUCL

EN RESUME,

Il ressort de cette première partie que les immunodépresseurs, corticoïdes ou anti-métabolites sont capables de "freiner" in vitro la transformation blastique déterminée par les antigènes chez 9 sujets sensibilisés.

Partant de ces faits, il nous a paru intéressant de rechercher une éventuelle immunodépression d'un nouveau produit "le FENSPIRIDE" utilisé dans le traitement de l'asthme. Présenté comme un anti-inflammatoire non cortisonique, son action serait essentiellement "anti-médiateur" chimique : anti-histaminique, anti-sérotonique, anti-bradykinique, anti-acétylcholinique, anti-anaphylactique.

Une expérience clinique en cours nous a permis de constater qu'il s'agissait d'une médication très efficace dans le traitement de l'asthme, aussi bien dans le traitement des accès paroxystiques : simple crise ou attaque, que dans le sevrage d'un asthme cortico-dépendant ou drogué par les sympathicomimétiques ou vagolytiques. C'est l'efficacité du produit qui nous a incité à rechercher une action immunodépressive.

Des tests de transformation lymphoblastique sont pratiqués pour 4 sujets ayant présenté des accidents d'hypersensibilité médicamenteuse.

L'adjonction de FENSPIRIDE à la dose de 0,01 mg/ml dans les cultures avec antigène entraîne une diminution de la transformation lymphoblastique obtenue avec chaque antigène séparé.

C'est ainsi que le sujet sensibilisé à l'amydopyrine a une transformation blastique de 28,6 % dans les cultures avec antigène, alors que cette transformation n'est plus que de 20,6 % lorsqu'on a rajouté le FENSPIRIDE.

Il en a été de même pour les autres malades.

	<u>Pourcentage de blastes</u>
- Aspirine	47,3
Aspirine + Fenspiride	12,8
- Pénicilline G.	34,8
Pénicilline G. + Fenspiride	17,8
- Mogadon	2,4
Mogadon + Fenspiride	1,5

Le Fenspiride s'avère donc comme un anti-inflammatoire non cortisonique agissant d'une part comme un anti-méiateur chimique et d'autre part comme un immunodépresseur.

F E N S P I R I D E 0,04 mg/ml			
	CULTURES de LYMPHOCYTES		
	SANS ANTIGENE	EN PRESENCE d'ANTIGENE.	EN PRESENCE d'ANTIGENE et FENSPIRIDE
AMIDOPIRINE	0,9	28,6	20,6
ASPIRINE	0,5	47,3	12,8
PENICILLINE G.	1,8	34,8	17,8
MOGADON	0,9	2,4	1,5

Dans la deuxième partie de notre étude, nous avons effectué des T.T.L. chez 4 de nos malades, avant et au cours d'un traitement par immuno-dépresseurs.

Deux asthmatiques sur 60, relèvent d'une hypersensibilité cellulaire. Les critères exigés pour retenir cette étiologie ont été les suivants :

- Début tardif,
- L'existence d'une allergie médicamenteuse chez l'un des malades et d'un eczéma atopique chez l'autre.
- Les déclenchements sont infectieux : rhinite infectieuse ou bronchite.
- La polypose nasale n'est retrouvée que dans un cas.
- les tests cutanés donnent une réponse positive retardée aux agents animés avec aggravation par des injections d'épreuves pour l'un des malades seulement.

OBSERVATION n° 1 : Madame F. ..., âgée de 35 ans,

présente un asthme par hypersensibilité cellulaire au C.C.B.

L'échec de deux tentatives de désensibilisation à cet allergène, la fréquence d'attaques d'asthme sévères nécessitant chaque fois une hospitalisation et exigeant une corticothérapie, l'absence de risque génétique (hystérectomie totale à l'âge de 31 ans) représentent des arguments supplémentaires dans l'indication des immunodépresseurs.

La malade a reçu 6 comprimés quotidiens de Chlorambucyl pendant 6 mois. Ce n'est qu'à la fin du premier mois que les crises se sont "estompées" complètement.

L'immunodépression a non seulement été contrôlée par la mesure d'une cuti-réaction tuberculinique :

. avant traitement : 31 mm/31mm,
 . 6 mois après traitement : 9 mm/7mm
 mais surtout par le T.T.L.

La phytohémagglutinine (PHA) extrait de haricot rouge, se comporte comme un antigène non spécifique, sur les cultures de lymphocytes, en transformant les cytes en blastes.

Deux T.T.L. à la P.H.A. ont été effectués chez cette malade, avant et au 6ème mois du traitement.

Nous retrouvons chez Mme F. ... un pourcentage de blastes normal avant le traitement et diminué de moitié ou des 3/4 après 6 mois de ce traitement.

Le Chlorambucyl a donc entraîné une immunodépression certaine.

Madame F. ... - 35 ans		
ASTHME : H Y P E R S E N S I B I L I T E CELLULAIRE au C.C.B.		
	A V A N T	6 MOIS
IMMUNODEPRESSEURS		CHLORAMBUCYL.
CUTI-REACTION TUBERCULINIQUE...	31/31mm	9/7mm
G.R.	5.100.000	4.700.000
G.B.	6.600	4.400
Plaquettes	210.000	180.000
Lymphocytes.	25 %	14 %
T.T.L.	12 %	91 %
P.H.A.	31	15
	43	16,2
	57	18,4
RESULTAT	ATTAQUE + + +	EXCELLENT

OBSERVATION n° 2 : "Monsieur Th. ... , âgé de 49 ans,

présente un asthme par polysensibilisation myco-bactérienne retardée. Il s'agissait d'un asthme drogué par les sympathicomimétiques, évoluant, là encore, par attaques rebelles aux thérapeutiques habituelles, et ne cédant qu'à une corticothérapie retard.

La dose minima active était élevée : 12 mgr. par jour et toute tentative de réduction se soldait par une récurrence.

L'association de Chlorambucyl : 6 comprimés quotidiens a permis de réduire cette corticothérapie à 2 mgr. par jour sans que les crises réapparaissent".

Le T.T.L. encore ici témoigne d'une immunodépression valable obtenue par le chlorambucyl :

Mr. TH. ... - 49 ans		
ASTHME : P O L Y S E N S I B I L I S A T I O N MYCO-BACTERIENNE.		
	A V A N T	6 MOIS
IMMUNO-DEPRESSEURS		CHLORAMBUCYL
CUTI REACTION TUBERCULINIQUE ...	20/20mm	CORTICOIDES RETARDS
G.R.	5.390.000	5.060.000
G.B.	12.000	6.000
Plaquettes		295.000
Lymphocytes	30 %	23 %
T.T.L.	10,7 %	8,2 %
I.H.A. 0,05	29	19
P.H.A. 0,1 mgr	38,5	23
P. 0,2	51	29
0,4		
RESULTAT	ATTAQUE + + +	EXCELLENT.

OBSERVATION n° 3 : "Mme R. ... , âgée de 48 ans ;

présente un asthme associé à un syndrome néphrotique. Deux arguments ne plaident pas en faveur de l'origine allergique de cet asthme :

- d'une part l'évolution clinique : les crises surviennent surtout lors des poussées du syndrome néphrotique.
- d'autre part l'enquête allergologique est négative.

Une biopsie rénale révèle l'existence d'une -
glomérulopathie membrano-proliférative.

L'indication des immunodépresseurs est donc chez cette malade, d'ordre néphrologique".

Dans ce troisième cas également, le traitement par Chlorambucyl a entraîné une immunodépression, si l'on compare le pourcentage de blastes dans les cultures avec P.H.A. avant et 4 mois après le traitement.

Sur le plan clinique, la disparition totale des crises d'asthme a évolué parallèlement à l'amélioration du syndrome néphrotique.

Madame R. ... - 48 ans		
<u>ASTHME</u> : S Y N D R O M E N E P H R O T I Q U E .		
	A V A N T	4 M O I S
IMMUNODEPRESSEURS		CHLORAMBUCYL
CUTI-REACTION TUBERCULINIQUE	20/20mm	15/11mm
L. T.H.A. T.P.G.R. T.P.G.B. Plaquettes. Lymphocytes	5.200.000 12.400 420.000 19 %	4.980.000 6.400 295.000 12 %
0,05 0,1 mg 0,2 0,4	12,4 % 31,7 42 52	10,4 % 13 16,2 18,5
RESULTAT	ATTAQUE - - -	EXCELLENT.

OBSERVATION n° 4 : "Mme S. ..., âgée de 42 ans,

présente une érythrodermie psoriasique extrêmement sévère qui ne se résoud que par une corticothérapie élevée à 24 mgr quotidienne.

Pendant 6 mois, toute tentative de réduction s'est soldée par une récurrence.

Devant l'apparition d'un syndrome clinique d'hypercorticisme, nous avons associé à cette corticothérapie 5 mgr./semaine d'ACIDE AMINO-METHYL-FOLIQUE (Méthotrèxate). Les corticoïdes ont ainsi été réduits à 8 mgr/jour, mais la rémission obtenue a été de courte durée".

Un T.T.L. a confirmé notre impression clinique d'une immunodépression insuffisante. En effet, la transformation blastique par le P.H.A. est à peine ébauchée.

L'association de 15 mgr/semaine d'*ACIDE AMINO-METHYL-FOLIQUE* à 8 mgr de corticoïdes a amené une disparition des lésions qui se maintient depuis 5 mois.

Madame S. ... - 42 ans		
E R Y T H R O D E R M I E P S O R I A S I Q U E .		
		5 M O I S
IMMUNODEPRESSEURS	Corticoïdes 8 mg ; Méthotrexate : 5mg	Corticoïdes 8 mgr. Methotrexate : 15mg
CUTI-REACTION TUBERCULINIQUE	22/18mm	14/14mm
G.R. G.B. Plaquettes. Lymphocytes dont petits	4.280.000 7.800 195.000 22 %	4.000.000 6.600 135.000 16,5 % dont 11 %
0,05 0,1 mg 0,2 0,4	11,7 % 13,9 % 23,9 % 40,4 %	8 % 10,7 13 21,8
RESULTAT	POUSSEES	REMISSION.

Le deuxième T.T.L. est cette fois en faveur d'une immunodépression valable.

ACIDE AMINO-METHYL-FOLIQUE CORTICOIDES :	5mgr/semaine 8mgr/jour	15 mgr/semaine 8 mgr/jour
<u>P.H.A.</u>		
0.05 mgr.	11,7 %	8 %
0,1 mgr	13,9 %	10,7 %
0,2	23,9	13
0,4	40,4	21,8

Cette quatrième et dernière observation démontre la "susceptibilité" individuelle réactionnelle des petits lymphocytes vis-à-vis des immunodépresseurs.

Ces faits sont également retrouvés dans la première partie, puisque la même quantité d'immunodépresseurs introduite in-vitro a diminué différemment la transformation blastique suivant les sujets de chaque groupe.

EN RESUME,

Plus que toute autre méthode, le T.T.L. permet un contrôle précis et fidèle de l'atteinte du système immunologiquement compétent par les immunodépresseurs.

Cette dépression lymphocytaire a été vérifiée, in-vitro, chez 9 sujets sensibilisés : l'adjonction d'un immunodépresseur dans les cultures de lymphocytes avec antigène entraîne une inhibition partielle de la transformation blastique obtenue avec cet antigène.

Partant de ces résultats, nous avons pu démontrer l'activité immunodépressive d'un nouveau produit : le FENSPIRIDE utilisé dans le traitement de l'asthme.

L'administration d'immunodépresseurs : - chlorambucyl, et acide amino-éthyl-folique, chez quatre malades, s'accompagne d'une nette diminution de la réactivité lymphocytaire à la phytohémagglutinine témoignant ainsi d'une action spécifique sur le petit lymphocyte.

C H A P I T R E I V

MALADIES AVEC DEPRESSION DU SYSTEME

IMMUNOLOGIQUEMENT COMPETENT.

MALADIE DE HODGKIN

La maladie d'Hodgkin s'accompagne fréquemment d'un cortège de signes qui indiquent un profond fléchissement des moyens de défenses à l'égard des infections telles que les névropathies, la tuberculose, les candidoses, l'histoplasmosse, c'est-à-dire toutes les affections dont l'immunité est de nature cellulaire.

Cette défaillance immunologique s'exprime d'ailleurs par un fait bien connu : l'anergie.

Il a été remarqué chez les Hodgkiniens, en période de poussée :

- une tolérance des homogreffes, et
- une profonde lymphopénie.

Ces deux phénomènes sont en relation avec l'inaptitude des petits lymphocytes à synthétiser des anticorps.

En présence de P.H.A., les cultures de lymphocytes de ces sujets entraînent une transformation blastique très diminuée. A noter par ailleurs une transformation blastique très basse en présence de tuberculine alors que les réactions cutanées sont négatives. Il n'existe pas en réalité de disparition totale de la synthèse des anticorps tuberculiniques.

Sur 16 sujets qui nous ont été confiés par le Centre Anticancéreux (Docteur CHEGUILLAUME et Docteur LARRA), pris au hasard, un T.T.L. a été pratiqué pour chacun d'entre eux en période de poussées et en cours de rémission.

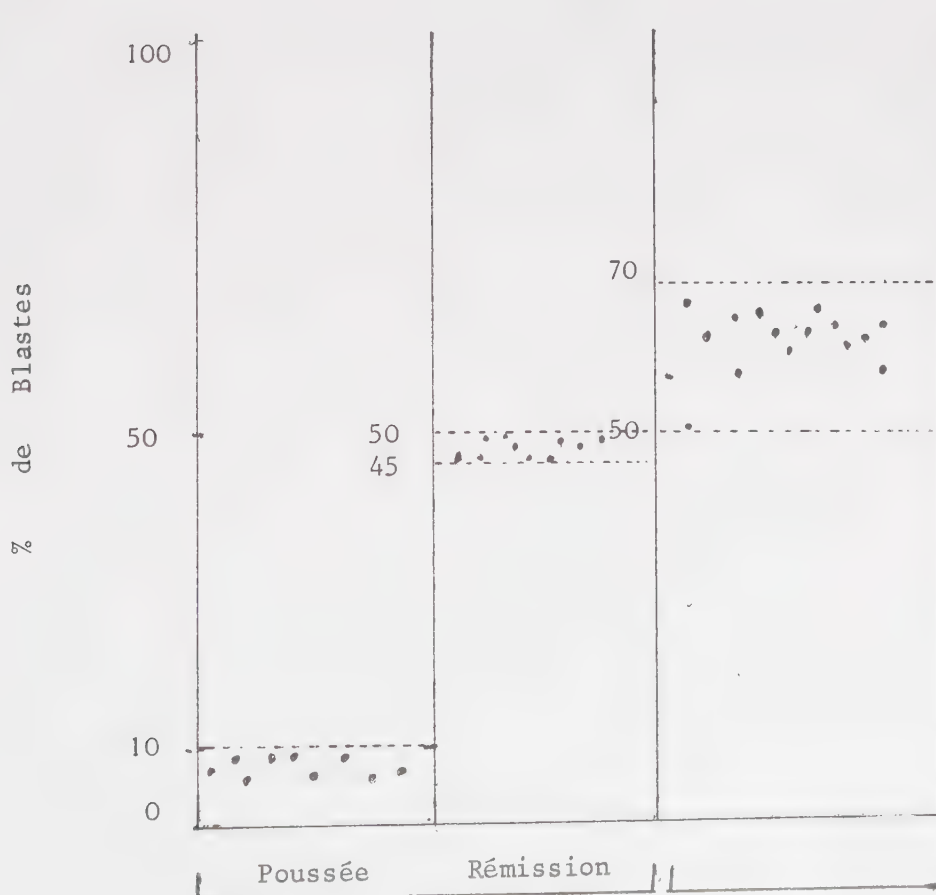
Après confrontation des résultats, le T.T.L. s'avère spécifique de la maladie de Hodgkin.

En effet, 9 d'entre eux qui en étaient atteints avaient une transformation lymphoblastique, de leur culture de lymphocytes en présence de P.H.A., très diminuée en période de poussées.

A la concentration de 0,4 mg de P.H.A., les transformations oscillaient autour de 7,5 %.

En période de rémission, la transformation blastique variait entre 45 et 50 %.

Sur 16 sujets témoins indemnes de toute affection hématologique et du système réticulo-endothélial le pourcentage de transformation des cultures de lymphocytes de ces témoins en présence de P.H.A., à la même concentration, variait entre 50 et 70 %.



Le T.T.L. peut constituer un test à la fois diagnostique mais également d'évolutivité.

Huit autres Hodgkiniens en période de poussées ou de rémissions cliniques ont également fait l'objet d'un T.T.L.

Celui-ci a été parfois capable de déceler une évolution biologique alors qu'il existait une stabilisation clinique.

C'est ainsi que :

- Mr G. ... est atteint d'une maladie de Hodgkin depuis 1963. Malgré une stabilisation clinique, les cultures de lymphocytes avec P.H.A. à 0,4 mgr donnent une transformation blastique de 25,4 %. Les réactions tuberculiniques de ce malade étaient restées d'ailleurs négatives. Il existait donc chez lui une très importante dépression du système immunologiquement compétent.

La transformation blastique des lymphocytes en présence de tuberculine était également effondrée à 7 %, mais ceci prouve encore une fois que l'allergie tuberculinique ne disparaît pas complètement.

Chez ce malade, l'indication d'une stimulation par le B.C.G. serait opportune.

NOM	P.H.A. 0,4 mg	CLINIQUE.
B. ...	36,6 %	Poussée +
P. ...	9,2 %	Poussée + + +
M. ...	34 %	Poussée +
D. ...	49,8 %	Rémission
G. ...	48,8 %	Rémission
L. ...	83 %	Rémission
J. ...	56,7 %	Rémission
F. ...	60,2 %	Rémission

La dépression lymphocytaire constatée en période de poussée chez les Hodgkiniens est-elle la conséquence de la maladie ou existe-t-il un rapport direct avec l'affection, c'est-à-dire une origine immunologique de la maladie ?

Telles sont les questions que l'on peut se poser.

Dans la deuxième hypothèse, ne faut-il pas stimuler les cellules compétentes par un immunogène, aussi bien chez les Hodgkiniens en période de poussée, que chez ceux qui sont faussement stabilisés et que l'on pourrait détecter par le T.T.L. si les réactions tuberculiniques s'avèrent insuffisantes comme ce fut le cas pour notre malade ?

LE LUPUS ERYTHEMATEUX -----

L'étiologie auto-immune semble aujourd'hui démontrée.

Les lupus érythémateux s'accompagnent comme pour la maladie de Hodgkin d'une dépression lymphocytaire en période de poussée.

Nous avons observé quatre malades dont :

- Mr. P..Pierre qui présentait, outre un syndrome algodystrophique à l'I.N.H. un syndrome sanguin lupoïde avec présence de cellules de Hargraves.

Il était donc intéressant dans le cas où la clinique était certaine, de connaître les renseignements apportés par le T.T.L.

Celui-ci montre :

- . une importante diminution de la transformation lymphoblastique à 0,4 mgr, ce qui témoigne d'une dépression du système immunologiquement compétent.

. et la présence d'anticorps anti A.D.N.

NOM	sans antigène	P.H.A.			C. et A.D.N	Cellules de Hargraves
		0,1 mg	0,2 mg	0,4 mg		
P. ..	10,8 %	9,2 %	10,5 %	<u>12,9 %</u>	<u>70,6</u>	+

Trois autres malades étaient atteints d'un lupus fixe.

Le T.T.L. permet de rechercher une éventuelle dissémination.

NOM	Cultures sans antigène	P. H. A.			Cellules de Hargraves.
		0,1	0,2	0,4	
C. ...	1,1	2,1	7,8	<u>10,7</u>	+
L. ...	2,9	-	4,7	<u>14,9</u>	-
G. ...	3,9	12,5	30,2	56,3	-

On note également une importante dépression lymphocytaire dans deux cas, la concordance du T.T.L. avec la présence de cellules de Hargraves dans un cas.

Cette recherche fait penser qu'un certain nombre de lupus fixes sont en voie de dissémination.

chez le troisième malade, il semble s'agir d'un lupus fixe, étant donné le pourcentage de transformation blastique élevé en présence de P.H.A.

CHAPI TRE V

AUTO - IMMUNITE

RECTO - COLITE HEMORRAGIQUE

Nous basant sur l'action lytique tissulaire que possède le petit lymphocyte des sujets atteints de certaines formes de recto-colite-hémorragique (RCH), il nous a semblé intéressant de mettre en présence des cultures de lymphocytes de ces sujets avec une muqueuse rectale de cobaye.

Trois malades atteints de recto-colite-hémorragique ont été ainsi expertisés :

1er malade,

L'histologie de la muqueuse rectale mis en présence des cultures de lymphocytes pendant 4 jours a montré "une nécrose totale ne permettant aucune identification de la structure glandulaire".

De la muqueuse rectale de cobaye a été mise par ailleurs pendant 4 jours dans du milieu de Parker, (milieu 199 de cultures cellulaires) ; "La nécrose a été beaucoup moins prononcée puisque la structure du tissu originel est ici identifiable".

2ème malade,

Le pourcentage de transformation blastique en présence de P.H.A. à 0,4 mgr a été très nettement diminuée : 35 %

L'histologie de la muqueuse rectale de l'animal a révélé "une nécrose acidophile pratiquement totale de l'épithélium de surface".

- Enfin, cette nécrose acidophile a été très intense pour la muqueuse rectale mise en présence des lymphocytes en cultures du troisième malade.

"Toute structure glandulaire avait complètement disparu, en revanche les tuniques du chorion et musculaires étaient moins altérées avec persistance des noyaux normaux ou picnotiques".

Cette image histologique se rapproche de celle rencontrée dans les recto-colite-hémorragiques où les tuniques du chorion et musculaires sont respectées.

Un problème important se pose pour la poursuite de cette étude, c'est celui de la survie du fragment isolé de muqueuse rectale dans le milieu de 199, pendant les quatre jours de cultures.

Ceci permettrait d'éliminer la nécrose légère due au liquide de culture. Cette action du petit lymphocyte sur la muqueuse rectale ne semble pas aspécifique, mais évoque bien des manifestations d'auto-immunisation.

Ceci a été démontré récemment pour l'endocardite rhumatismale :

Le petit lymphocyte sensibilisé à certains antigènes du Streptocoque hémolytique retrouve la même structure antigénique au niveau de l'endocarde. Il les confond et "attaque" l'endocarde.

Dans la recto-colite-hémorragique, le même phénomène pourrait se produire :

Mr ZWESBAUM, assistant au Laboratoire d'Immunologie du Professeur HALPERN, a provoqué des colites ulcéro-hémorragiques chez l'animal à partir de l'Escherichia Coli.

On peut supposer que le petit lymphocyte du sujet atteint de recto-colite-hémorragique confond certaines structures antigéniques communes entre le colibacille et la muqueuse rectale.

Ce travail a trouvé l'approbation et les encouragements aux VIIème Journées Provinciales de la Société d'Allergie qui se sont tenues à TOULOUSE en mai 1968, de Mr BERNIER du Service du Professeur LAWBLING.

CHAPI T R E VI

SENSIBILI S A T I O N d'ORGANE.

SENSIBILISATION d 'ORGANE

Une seule observation vient illustrer ce chapitre.

Elle concernait un enfant âgé de 11 ans :

G. Dominique, hospitalisé pour parotidite récidivante. Le Docteur DESNOS ayant évoqué une manifestation d'hypersensibilité.

La littérature sur les parotidites de cette nature est extrêmement pauvre. La sensibilisation alimentaire est la seule à avoir été retenue.

Le bilan fut pratiquement normal. Le testing était d'ailleurs négatif.

C'est alors que Monsieur le Professeur MENARD a soulevé l'hypothèse d'une sensibilisation d'organe.

Les cultures de lymphocytes sont mises en présence d'une parotide de cobaye et, par erreur, il est glissé un thymus. - erreur bénéfique puisqu'elle a permis la comparaison des altérations histologiques de la parotide et d'un organe témoin, le thymus.

Celui-ci ne présentait aucune altération alors que la glande salivaire était le siège d'une "nécrose acidophile totale d'aspect ischémique" (c'est-à-dire avec "conservation des structures, mais perte totale de la colorabilité nucléaire et disparition des limites cytoplasmiques au profit d'une nécrose oxyphile homogène".

CONCLUSIONS et PERSPECTIVES

Le petit lymphocyte se présente donc comme l'élément central des réactions immunitaires et d'hypersensibilité humorale et cellulaire auxquelles il faut inclure les réactions de rejet de greffes, et la maladie du greffon.

Le petit lymphocyte en culture trouve donc son indication :

1° - Dans les maladies par Hypersensibilité et au premier plan desquels on trouve :

a) - L'hypersensibilité médicamenteuse.

La pénicilline a été la plus fréquemment rencontrée.

La concordance clinique et biologique est excellente. Un mécanisme d'hypersensibilité peut être retenu dans le syndrome d'algo-dystrophie observée dans la chimiothérapie antibacillaire.

La certitude diagnostique dans les sensibilisations hormonales et en particulier aux hormones génitales et à l'Insuline est aujourd'hui possible grâce au T.T.L.

b) - Le T.T.L. s'avère une méthode fidèle dans le diagnostic de l'hypersensibilité.

. Alimentaire,

. Microbienne - à la condition toutefois que l'antigène ne soit pas constitué par plusieurs fractions antigéniques.

II° - Le T.T.L. représente une épreuve :

- de détection des accidents d'hypersensibilité dus aux vaccinations, mais également
- de contrôle qualitatif de la vaccination.

III° - Parmi les moyens de surveillance des thérapeutiques immuno-dépresseives, le T.T.L. trouve une place prépondérante.

- L'immuno dépression a été contrôlée "in vitro" par la freination de la transformation blastique déterminée par l'antigène d'un sujet sensibilisé.
- L'immuno dépression a été également contrôlée "in vivo" par la comparaison de la transformation blastique des petits lymphocytes en cultures par la P.H.A. avant et au cours des traitements immuno-dépresseurs.

IV° - Maladies s'accompagnant d'une dépression lymphocytaire.

Nous avons pu constater que les sujets atteints de maladie de Hodgkin et de lupus érythémateux présentent, lors des poussées, une importante dépression du système immunologiquement compétent caractérisée par une nette diminution de la transformation blastique.

V ° - Auto-Immunité.

Le petit lymphocyte possède une action lytique qui semble spécifique vis à vis de la muqueuse rectale saine de cobaye. Un phénomène identique a été observé pour la :

VI° - Parotidite.

Toutes ces études ouvrent de grandes perspectives
d'avenir :

- du point de vue diagnostic, et en particulier en
Cancérologie :

Il a été en effet démontré une immuno-dépression
dans les cancers gastriques, par le T.T.L. , nous
avons nous-mêmes observé la même immuno-dépression
chez une malade atteinte d'une tumeur cérébrale.

- du point de vue thérapeutique ,

• le sérum anti-lymphocytaire trouve ici sa
place, comme thérapeutique immunodépressive
la plus spécifique.

Des essais sont en cours sur la sclérose en
plaques, par le Professeur HALPERN.

• A l'opposé, les thérapeutiques de stimula-
tion par le B.C.G. par exemple, lorsqu'il
existe un profond fléchissement des réactions
immunitaires.

Mais il est encore des points obscurs, et en parti-
culier dans certaines affections, telle la leucémie aigue lymphoblas-
tique où l'on utilise successivement des immunodépresseurs et des sti-
mulants des cellules compétentes.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABRAHAM, GOLDBERG, GRASSE
Mitogénie effect of lactophytohémagglutinin at different ages.
... Nature, Vol. 215 - 193 - 1967.
- 2 - BIOZI G. : Etude du syndrome prémenstruel comme expression de l'allergie aux hormones sexuelles.
... Thèse Rome 1951.
- 3 - BRUNET D. - PICKER (Mme) - PAUPE J, VIALATTA J.
Utilisation en pédiatrie de la Pénicilloyl - poly-lisine pour l'étude de l'allergie à la Pénicilline.
... Revue Française d'allergie - Janv. mars. 1967
1.11.68
- 4 - COPORAL R. : Allergie à la Folliculine. Un aspect particulier du syndrome hyperfolliculinique.
... Thèse - Marseille 1952.
- 5 - COULSON A.S. - CHALMERS D.G.
Séparation of viable lymphocytes.
... Lancet 1964 - 1.4.468
- 6 - DOUSSET J. : Le système H.U.L.
... Presse médicale 1967 - 75 - 47 p. 2 371 - 2 374
- 7 - DORIS. A., EVANS BA.
The lymphocyte stimulation test in penicilline hypersensitivity.
... The Journal of Allergy - Juin 1967 - 340

- 8 - DUBOIS de MONTREYNAUD - Doco et Coll.
... Communication personnelle.
- 9 - DUCOS J., COLOMBIER P., CHAYON E., avec la collaboration technique
de Madame GINOUX-MONNIC Ch.
Administration orale de vaccin antipoliomyélitique.
Réaction d'hypersensibilité consécutive. Intérêt
du T.T.L. pour le diagnostic étiologique.
... La Presse Médicale 76-49 - 2347 - 2 348 (1968)
- 10 - ELVES Mw., WILKINSON J.F.,
Effects of phytoemagglutinine on the morphology of
cultured leucocytes.
... Nature - 1962 . 194 - n° 4 835 p. 1257 - 1259
- 11 - GREENWALT T.J. - GaJENORKI M., MAC KENNA J.L.
A new method for preparing bully-coat poor blood.
... Transfusion. 1962, 2 - 221.
- 12 - HALPERN B.N., KY N.T., AMACHE N., LAGRUE G., HAZARD J.
Diagnostic de l'allergie médicamenteuse "in vitro",
par l'utilisation du test de transformation lympho-
blastique (T.T.L.)
... Presse Médicale 1967 - 10, 1.7. - 75, 10 p. 461-465
- 13 - HALPERN B.N., KY N.T., et AMACHE N.
Diagnostic of drug allergy with the lymphocyte
transformation test.
... J. Allergy 1967 - n° 3 - 160.
- 14 - HALPERN. BN. : Test aux Lymphocytes en allergologie.
... Med. Hyg. 18.1 - 1967 - 55.

- 15 - HUGEFORD D.A., DONELLY A.J., NOWELL P.C., BECK S.
The chromosome constitution of a human phenotypic intersex.
... The American J. Of Human Genetics 1959 11.215.
- 16 - HURVEZ. MACOL M., AGACHE P., MARTIN P. BADLDEN J.
L'allergie à la Pénicilline : détection par recherche d'anticorps avec la réaction de la benzidine diazotée.
... Revue Médicale LYON 1964 - 13.949.954.
- 17 - JOHNSON T.M. , GARVIN J.E.
Separation of lymphocytes in human blood bu means of glass wool colum.
... Proc. Soc. Exper. Biol. N.Y. 1959 - 102.33
- 18 - KERBER J. : La transformation lymphoblastique des lymphocytes
... Thèse PARIS 16 Mai 1968.
- 19 - KNOEPELER P.J; Dépistage de l'hypersensibilité éventuelle aux substances iodées de contrastes et mesures prophylactiques.
... Thèse de Doctorat en médecine ANGERS Mars 1969.
- 20 - KY. N.T. , HALPERN B.N. , LAGRUE G. , LANGLOIS C.
La transformation lymphoblastique "in vitro" des lymphocytes sanguins, appliquée à l'étude de l'allergie microbienne.
... Presse médicale, 1966. 74.111.112.
- 21 - LAMVIK J.O. : Séparation ol lymphocytes from human blood.
... Acta Hoemat. 1966 35.294.

- 22 - LEGRAND C. : La transformation lymphoblastique in vitro des lymphocytes sanguins, appliqués à l'étude de l'allergie streptococcique au cours du rhumatisme articulaire aigu.
... Thèse Paris : 24 Janvier 1968.
- 23 - LEVINE S. : Magnetic techniques for "in vitro" isolation of leucocytes.
... Sciences 1956 - 123-185.
- 24 - LI J.G. , OSGOOD E.E.
A method for the rapid separation of leucocytes and nucleated erythrocytes from blood or marrow with a phytohemagglutinin from red beans.
... Blood 1949 - 4.670.
- 25 - E. MENARD, D. COULLAUD.
Realisation " in vitro" du conflit antigène-anticorps en allergologie.
... Archive médicale d'ANGERS 1962 - 63.26.29
- 26 - E. MENARD, A. SABBAH,
Le test de transformation lymphoblastique - maladies allergiques et auto-immunes.
... Journées Médico-chirurgicales d'ANGERS
(19 Octobre 1969)
- 27 - E. MENARD., SABBAH.
Vaccination chez les allergiques.
... Congrès de l'avancement des Sciences de Bordeaux
(6 et 13 juillet 1967).

- 28 - NOWELL P.C. : Phytohoemagglutinin : an initiation of mitosis in cultures of normal human leucocytes.
... Cancer Research, 1960. 20, 462.
- 29 - PASTEUR VALLERY-RADOT, LAROCHE Cl.
Allergie hormonale.
... "Maladies allergiques" p. 810.816 - Paris Flammarion - 1963.
- 30 - PERKUS R.L. , SASLAX S.
Expériences with cephalotin.
... Annal. Intern. med.
- 31 - PINON C. : L'allergie médicamenteuse et son diagnostic par le Test de Transformation Lymphoblastique (T.T.L)
... Thèse Paris 2. VII 1968.
- 32 - A. SABBAH . : Vaccination chez les allergiques et Test de Transformation Lymphoblastique.
... Mémoires C.E.S. d'Hygiène, d'Action Sanitaire et Sociale, RENNES (25 septembre 1968)
- 33 - A. SABBAH. : La Lincomycine en pratique allergologique.
Etude de l'antigénicité croisée avec la Pénicilline par le Test de Transformation Lymphoblastique.
... Paraîtra dans la Vie Médicale Juin 1969.
- 34 - SABBAH., M. BRIAND - M.F. LEROUX - F. DUGUET - E. MENARD,
Immuno-dépresseurs et Test de Transformation Lymphoblastique.
... VIIIème Journée d'Allergie - NANCY - 9.10.
11 Mai 1969.

- 35 - A. SABBAH., E. MENARD.,
Allergie médicamenteuse. Apport récent du test de
transformation Lymphoblastique dans le diagnostic.
... Ouest Médical 1968 - 10, 831-841.
- 36 - A. SABBAH., E. MENARD.,
Allergie médicamenteuse.
... Concours médical 14. XIII. 1968.
- 37 - A. SABBAH., E. MENARD.,
Allergie aux hormones génitales et test de trans-
formation lymphoblastique.
... Revue française de Gynécologie 1969 64 1/2.
17.20.
- 38 - A. SABBAH., E. MENARD.,
Détection des accidents d'hypersensibilité et
"contrôle" de la vaccination anti-poliomyélitique
buccale par le Test de Transformation Lymphoblas-
tique.
... Immex. Mars 1969. 347.
- 39 - SKOOG. W. - BECK W.S.
Studies on the fibrinogen, dextran and phytohemag-
glutinin methods of isolating leucocytes.
... Blood . 1956 . 11.436.

